## **BENZAMIDINE DERIVATIVE**

Patent number:

WO02081448

**Publication date:** 

2002-10-17

Inventor:

FUJIMOTO KOICHI (JP); TANAKA NAOKI (JP);

SHIMADA IKUKO (JP); ASAI FUMITOSHI (JP)

Applicant:

SANKYO CO (JP); FUJIMOTO KOICHI (JP); TANAKA

NAOKI (JP); SHIMADA IKUKO (JP); ASAI FUMITOSHI

(JP)

Classification:

international:

A61K31/402; A61K31/422; A61K31/427; A61K31/437:

A61K31/4439; A61K31/445; A61K31/454:

A61K31/4545; A61K31/55; C07D207/12; C07D207/22; C07D207/48; C07D211/46; C07D211/72; C07D211/96; C07D223/08; C07D223/12; C07D401/04; C07D401/06;

C07D403/04; C07D413/04; C07D417/04; C07D451/06;

C07D471/04; C07D487/04; C07D487/08; A61K31/402;

A61K31/422; A61K31/427; A61K31/4353;

A61K31/4427; A61K31/445; A61K31/4523; A61K31/55; C07D207/00; C07D211/00; C07D223/00; C07D401/00; C07D403/00; C07D413/00; C07D417/00; C07D451/00; C07D471/00; C07D487/00; (IPC1-7): C07D211/46; A61K31/435; A61K31/445; A61K31/4545;

A61K31/46; A61P7/02; A61P9/00; A61P9/10;

A61P43/00; C07D211/72; C07D401/04; C07D401/06; C07D413/04; C07D417/04; C07D451/06; C07D471/04

european:

A61K31/402; A61K31/422; A61K31/427; A61K31/437; A61K31/4439; A61K31/445; A61K31/454; A61K31/4545; A61K31/55; C07D207/12; C07D207/22; C07D207/48; C07D211/46; C07D211/72; C07D211/96; C07D223/08; C07D223/12; C07D401/04; C07D401/06; C07D403/04; C07D413/04; C07D417/04; C07D451/06C; C07D471/04;

C07D487/04; C07D487/08

Application number: WO2002JP03355 20020403 Priority number(s): JP20010107615 20010405

Also published as:

| EP1375482 (A1) | IUS7030138 (B2) | IUS2004147555 (A1) | MXPA03009097 (A)

CN1610666 (A)

more >>

Cited documents:

WO0109093 WO0130756

Report a data error here

#### Abstract of WO02081448

A benzamidine derivative having the general formula: (1) wherein R<1> represents a hydrogen atom, a halogen atom, an alkyl group or a hydroxyl group, R<2> represents a hydrogen atom or a halogen atom, R<3> represents a hydrogen atom, an alkyl group optionally substituted, an aralkyl group, an alkylcarbonyl group optionally substituted, an alkylsulfonyl group optionally substituted, or the like, R<4> and R<5> each represent a hydrogen atom, a halogen atom, an alkyl or carbamoyl group optionally substituted, or the like, R<6> represents a heteroring or the like, R<7> and R<8> each represent a hydrogen atom, an alkyl group, or the like, and n represents 0,1 or 2; or a salt thereof being pharmacologically acceptable. The benzamidine derivative and the salt have excellent inhibition action for activated blood coagulation factor X, and are useful as a medicine for therapy or prevention of a disease of blood coagulation.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

## (19) 世界知的所有権機関 国際事務局



# 

#### (43) 国際公開日 2002 年10 月17 日 (17.10.2002)

**PCT** 

### (10) 国際公開番号 WO 02/081448 A1

(51) 国際特許分類7: C07D 211/46, 211/72, 401/04, 401/06, 413/04, 417/04, 451/06, 471/04, A61K 31/435, 31/445, 31/454, 31/4545, 31/46, A61P 7/02, 9/00, 43/00, 9/10

(21) 国際出願番号:

PCT/JP02/03355

(22) 国際出願日:

2002 年4 月3 日 (03.04.2002)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願2001-107615 2001年4月5日(05.04.2001) 月

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三共株式会社 (SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒103-8426 東京都中央区 日本橋本町3丁目5番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 藤本 光一 (FU-JIMOTO,Koichi) [JP/JP]; 〒140-8710 東京都品川区広 町 1 丁目 2 番 5 8 号 三共株式会社内 Tokyo (JP). 田 中 直樹 (TANAKA,Naoki) [JP/JP]; 〒140-8710 東京都 品川区広町 1 丁目 2 番 5 8 号 三共株式会社内 Tokyo (JP). 島田 郁子 (SHIMADA,Ikuko) [JP/JP]; 〒140-8710 東京都品川区広町 1 丁目 2 番 5 8 号 三共株式会社 内 Tokyo (JP). 浅井 史敏 (ASAI,Fumitoshi) [JP/JP]; 〒 140-8710 東京都 品川区 広町 1 丁目 2 番 5 8 号 三共株式会社内 Tokyo (JP).

- (74) 代理人: 大野彰夫, 外(OHNO,Akio et al.); 〒140-8710 東京都 品川区 広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

#### 添付公開書類:

国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、 定期発行される 各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語 のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: BENZAMIDINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: ベンズアミジン誘導体

$$H_2N$$
 $R^1$ 
 $R^2$ 
 $R^3$ 
 $R^4$ 
 $R^6$ 
 $R^5$ 
 $R^6$ 
 $R^7$ 
 $R^8$ 
 $R^8$ 
 $R^8$ 
 $R^8$ 
 $R^8$ 

(57) Abstract: A benzamidine derivative having the general formula: (1) wherein R<sup>1</sup> represents a hydrogen atom, a halogen atom, an alkyl group or a hydroxyl group, R<sup>2</sup> represents a hydrogen atom or a halogen atom, R<sup>3</sup> represents a hydrogen atom, an alkyl group optionally substituted, an aralkyl group, an alkylcarbonyl group optionally substituted, an alkylsulfonyl group optionally substituted, or the like, R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> each represent a hydrogen atom, a halogen atom, an alkyl or carbamoyl group optionally substituted, or the like, R<sup>6</sup> represents a heteroring or the like, R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> each represent a hydrogen atom, an alkyl group, or the like, and n represents 0, 1 or 2; or a salt thereof being pharmacologically acceptable. The benzamidine derivative and the salt have excellent inhibition action for activated blood coagulation factor X, and are useful as a medicine for therapy or prevention of a disease of blood coagulation.

(57) 要約:

# 一般式

$$H_2N$$
 $NH$ 
 $R^2$ 
 $R^3$ 
 $R^4$ 
 $R^5$ 
 $R^6$ 
 $R^7$ 
 $R^8$ 

[式中、R¹は、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基又は水酸基を示し、R²は、水素原子又はハロゲン原子を示し、R³は、水素原子、置換可アルキル基、アラルキル基、置換可アルキルカルボニル基又は置換可アルキルスルホニル基等を示し、R⁴及び R⁵は、水素原子、ハロゲン原子、置換可アルキル基又はカルバモイル基等を示し、R⁶は、ヘテロ環等を示し、R¹及び R⁶は、水素原子、アルキル基等を示し、n は、0、1又は2を示す。]を有するペンズアミジン誘導体又はその薬理上許容される塩は、優れた活性化血液凝固第X因子阻害作用を有し、血液凝固性疾患の治療薬又は予防薬として有用である。

1

#### 明細書

### ベンズアミジン誘導体

### [技術分野]

本発明は、優れた活性化血液凝固第X因子阻害作用を有するベンズアミジン誘導体若 しくはその薬理上許容される塩又はそのプロドラッグ、それらを含有する血液凝固性疾 患の予防又は治療のための組成物、血液凝固性疾患の予防又は治療のための医薬を製造 するためのそれらの使用、それらの薬理的な有効量を温血動物に投与する血液凝固性疾 患の予防方法又は治療方法、或いはそれらの製法に関する。

### [背景技術]

近年、人口の高齢化により、加齢に伴う循環器疾患の増加が目立っている。その中でも、脳梗塞、心筋梗塞、末梢循環障害などの血栓性疾患は、直接死因に結び付くばかりでなく、患者の予後の悪さ、生活に対する制限など個人的、社会的負担を多く強いることになる。これら血栓症に対する治療法として、抗凝固療法は今後ますます重要性が増すと考えられる。

血液の凝固は、何らかの刺激に起因して活性化される酵素反応の多段階増幅過程を経て、最終的に活性化されたトロンピンが、可溶性血漿蛋白であるフィブリノーゲンを限定分解し、フィブリンを生成することにより生じる。フィブリンは不溶性蛋白で凝塊を形成する。この過程は血液凝固カスケードとして知られ、内因系および外因系の2つの経路が有り、それぞれの経路は、血液凝固第X因子を活性化して合流する。以上のように、生成した活性化血液凝固第X因子は、血液凝固カスケードの重要な位置を占める酵素で、最終的には、2価カルシウムイオン、リン脂質及び活性化血液凝固第V因子等と複合体をつくり、プロトロンピンをトロンピンに効率良く転換し、血液凝固反応を促進させる [例えば、プリンシプルズ・オブ・バイオケミストリー:マーマリアン・バイオケミストリー,第7版(1983年)[E. L. Smith, A. White et al 'Principles of Bjochemistry: Mammalian Biochemistry 7th edition' McGraw-Hill, Inc. (1983)]

等]。

現在、抗凝固薬としてはワルファリンや抗トロンビン剤が知られ、使用されている。しかし、ワルファリンは経口の抗血栓薬として汎用されてはいるが、ビタミンK拮抗物質であり、食事や、併用薬剤との相互作用がしばしば見られるなど抗凝固能のコントロールが難しいことが知られている [例えば、クリニカル・ファーマコカイネティックス、第30巻、第416頁(1996年)[Clin. Pharmacokinet., 30, 416 (1996)]等]。また、現在の抗トロンビン剤は、薬効に伴う副作用の出血傾向が観察されることから、新たな抗凝固薬の開発が望まれている。活性化血液凝固第X因子はトロンビンの生成に直接関与し、その阻害剤は抗凝固作用を示すことが知られており、新規の抗凝固剤として可能性が示唆されている [例えば、ドラッグズ、第49巻、第856頁(1995年)[Drugs, 49, 856 (1995)]等]。

ところで、競合拮抗型の活性化血液凝固第X因子阻害剤として、特開平 5-208946 号 (EP 540051)、WO 96/16940 (EP 798295)又は WO 00/47553 には、芳香族アミジン誘導体又はアミジノナフチル誘導体が記載されている。また、WO 98/31661 (EP 976722)には、例えば、N- [4- [1-アセトイミドイルー4-ピペリジルオキシ]フェニル]-N- [2- (3-アミジノフェノキシ)エチル]スルファモイル酢酸 2 トリフルオロ酢酸塩等のペンズアミジン誘導体が記載されている。

### [発明の開示]

本発明者等は、優れた活性化血液凝固第X因子阻害作用を有する化合物の開発を目指し、種々のベンズアミジン誘導体の薬理活性について、長年に亘り、鋭意研究を行った結果、特異な構造を有するベンズアミジン誘導体が、優れた活性化血液凝固第X因子阻害作用を有し、トリプシン阻害作用を示さないため、それに起因する副作用が無く、血液凝固性疾患の予防薬又は治療薬(特に治療薬)として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

本発明は、優れた活性化血液凝固第X因子阻害作用を有するペンズアミジン誘導体若 しくはその薬理上許容される塩又はそのプロドラッグ、それらの製法、それらの合成に 有用な中間体、それらを含有する血液凝固性疾患の予防又は治療のための組成物、血液 凝固性疾患の予防又は治療のための医薬を製造するためのそれらの使用、それらの薬理 的な有効量を温血動物に投与する血液凝固性疾患の予防方法又は治療方法を提供する。

### 本発明の化合物は、一般式(1)

$$R^{1}$$
 $R^{2}$ 
 $R^{3}$ 
 $R^{4}$ 
 $R^{5}$ 
 $R^{5}$ 
 $R^{7}$ 
 $R^{8}$ 

で表される化合物、その薬理上許容し得る塩及びそのプロドラッグである。

上記式中、

 $R^1$ は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基又は水酸基を示し、 $R^2$ は、水素原子又はハロゲン原子を示し、

R³は、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個の水酸基置換アルキル基、炭素数2乃至7個のカルボキシアルキル基、炭素数3乃至13個のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素数1乃至6個のアルキルスルホニル基、炭素数3乃至13個のアルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、炭素数2乃至7個のカルボキシアルキルスルホニル基又は炭素数3乃至8個のカルボキシアルキルカルボニル基を示し、

R⁴及び R⁵は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基、炭素数 1 乃至 6 個のハロゲン置換アルキル基、炭素数 1 乃至 6 個のアルコキシ基、カルボキシル基、炭素数 2 乃至 7 個のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、炭素数 2 乃至 7 個のモノアルキルカルバモイル基又は炭素数 3 乃至 1 3 個のジアルキ

ルカルバモイル基を示し、

R<sup>6</sup>は、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数3乃至8個の環状アルキル基、炭素数7乃至16個のアラルキル基、ヘテロ環で置換された炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数2乃至7個のカルボキシアルキル基、炭素数3乃至13個のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素数2乃至7個の脂肪族アシル基、炭素数7乃至11個の芳香族アシル基、カルバモイル基、炭素数1乃至6個のアルキルスルホニル基、炭素数6乃至10個のアリール基、ヘテロ環、ホルムイミドイル基、炭素数3乃至7個の1ーイミノアルキル基、炭素数2乃至7個のNーアルキルホルムイミドイル基又は炭素数7乃至11個のイミノアリールメチル基を示し、

R<sup>7</sup> 及び R<sup>8</sup> は、水素原子又は炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基を示し、

あるいは、 $R^6$ と  $R^7$ が一緒になって、又は、 $R^7$ と  $R^8$ が一緒になって、炭素数 2 乃至 5 個のアルキレン基を示し、

nは、0、1又は2を示す。

R¹、R²、R⁴及びR⁵の「ハロゲン原子」としては、例えば、ヨウ素原子、臭素原子、 塩素原子、弗素原子等が挙げられ、R¹については、好適には、臭素原子、塩素原子又は 弗素原子であり、特に好適には、弗素原子であり、R²については、好適には、臭素原子、 弗素原子又は塩素原子であり、特に好適には、弗素原子であり、R⁴及びR⁵については、 弗素原子、塩素原子又は臭素原子であり、更に好適には、弗素原子又は塩素原子であり、 特に好適には、塩素原子である。

 R³については、好適には、メチル、エチル又はイソプロピル基であり、特に好適には、イソプロピル基であり、R⁴及び R⁵については、好適には、メチル基であり、R⁴については、好適には、メチル、エチル、イソプロピル又はブチル基、特に好適には、メチル、エチル又はイソプロピル基であり、R³については、好適には、メチル基であり、R³については、好適には、メチル基であり、R³については、好適には、メチル基である。

R³の「炭素数1乃至6個の水酸基置換アルキル基」のアルキル部分は、上記「炭素数1乃至6個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数1乃至3個のものであり、さらに好適には、エチル基であり、好適な「炭素数1乃至6個の水酸基置換アルキル基」としては、2-ヒドロキシエチル基である。

R³の「炭素数2乃至7個のカルボキシアルキル基」のアルキル部分は、上記「炭素数1乃至6個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、1乃至3個のものであり、さらに好適には、メチル基であり、好適な「炭素数2乃至7個のカルボキシアルキル基」としては、カルボキシメチル基である。

R³の「炭素数3乃至13個のアルコキシカルボニルアルキル基」のアルキル部分(アルコキシ部分のアルキル部分も含む)は、上記「炭素数1乃至6個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数1乃至4個のものであり、好適な「炭素数3乃至13個のアルコキシカルボニルアルキル基」としては、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、チル基、プトキシカルボニルメチル基であり、更に好適には、メトキシカルボニルメチル基であり、更に好適には、メトキシカルボニルメチルをである。

R³の「炭素数2乃至7個のカルボキシアルキルスルホニル基」のアルキル部分は、上記「炭素数1乃至6個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数1乃至4個のものであり、さらに好適には、メチル基であり、

好適な「炭素数2乃至7個のカルボキシアルキルスルホニル基」としては、カルボキシメタンスルホニル基である。

R³の「炭素数1乃至6個のアルキルスルホニル基」のアルキル部分は、上記「炭素数1乃至6個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数1乃至4個のものであり、さらに好適には、エチル基であり、好適な「炭素数1乃至6個のアルキルスルホニル基」としては、エタンスルホニル基である。

R³の「炭素数3乃至13個のアルコキシカルボニルアルキルスルホニル基」のアルキル部分(アルコキシ部分のアルキル部分も含む)は、上記「炭素数1乃至6個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数1乃至4個のものであり、さらに好適には、1乃至2個のものであり、好適な「炭素数3乃至13個のアルコキシカルボニルアルキルスルホニル基」としては、エトキシカルボニルメタンスルホニル基である。

R³の「炭素数3乃至8個のカルボキシアルキルカルボニル基」のアルキル部分は、上記「炭素数1乃至6個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数1乃至4個のものであり、さらに好適には、炭素数1のものであり、好適な「炭素数3乃至8個のカルボキシアルキルカルボニル基」としては、カルボキシアセチル基である。

R\*及びR5の「炭素数1乃至6個のハロゲン置換アルキル基」のアルキル部分は、上記「炭素数1乃至6個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数1乃至2個のものであり、好適な「炭素数1乃至6個のハロゲン置換アルキル基」としては、トリフルオロメチル基である。

R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> の「炭素数 1 乃至 6 個のアルコキシ基」のアルキル部分は、上記「炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル

部分は、炭素数1乃至4個のものであり、さらに好適には、炭素数1個のものであり、 好適な「炭素数1乃至6個のアルコキシ基」としては、メトキシ基である。

R<sup>4</sup>及び R<sup>5</sup>の「炭素数 2 乃至 7 個のアルコキシカルボニル基」のアルキル部分は、上記「炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数 1 乃至 2 個のものであり、好適な「炭素数 2 乃至 7 個のアルコキシカルボニル基」としては、エトキシカルボニル基である。

R\*及びR\*の「炭素数2乃至7個のモノアルキルカルバモイル基」のアルキル部分は、 上記「炭素数1乃至6個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適に は、アルキル部分は、炭素数1乃至2個のものであり、好適な「炭素数2乃至7個のモ ノアルキルカルバモイル基」としては、N一メチルカルバモイル基である。

R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> の「炭素数 3 乃至 1 3 個のジアルキルカルバモイル基」のアルキル部分は、 上記「炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適に は、アルキル部分は、炭素数 1 乃至 2 個のものであり、好適な「炭素数 3 乃至 1 3 個の ジアルキルカルバモイル基」としては、N, N − ジメチルカルバモイル基である。

R<sup>6</sup>の「炭素数3乃至8個の環状アルキル基」としては、例えば、シクロプロピル、シクロプチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基等が挙げられ、好適には、シクロペンチル基である。

R<sup>6</sup>の「炭素数 7 乃至 1 6 個のアラルキル基」としては、例えば、ベンジル、1 - ナフチルメチル、2 - ナフチルメチル、フェネチル基等が挙げられ、好適には、ベンジル又はフェネチル基である。

R<sup>6</sup>の「ヘテロ環で置換された炭素数1乃至6個のアルキル基」のアルキル部分は、上記「炭素数1乃至6個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、

アルキル部分は、炭素数1乃至2個のものであり、ヘテロ環部分は、硫黄原子、酸素原 子又は/及び窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員複素環基であり、例えば、フリル、 チエニル、ピロリル、アゼピニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキ サゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、トリアゾリ ル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニ ル、ピラジニルのような芳香族複素環基及びモルホリニル、チオモルホリニル、ピロリ ジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリ ニル、ピペリジル、ピペラジニルのようなこれらの基に対応する、部分若しくは完全環 元型の基を挙げることができ、好適には、窒素原子を少なくとも1個含み、酸素原子又 は硫黄原子を含んでいてもよい5乃至7員複素環基を示し、例えば、ピロリル、アゼピ ニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソ **チアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジア** ゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルのような芳香族複素環基 及びモルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、 イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジル、ピペラジニルのような これらの基に対応する、部分若しくは完全還元型の基(例えば、4,5-ジヒドロ-3 H-ピロール-2-イル、2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン-6-イル、4; 5 ージヒドロオキサゾールー2-イル、5,6-ジヒドロー2H-[1,4]チアジンー 3-イル)を挙げられ、また、上記「5乃至7員複素環基」は、他の環式基と縮環して いてもよく、例えば、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサンテニル、フェノキサチ イニル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、キ **ノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニ** ル、キナゾリニル、カルバゾリル、カルポリニル、アクリジニル、イソインドリニルの ような基等が挙げられ、好適には、ピリジル基であり、好適な「ヘテロ環で置換された 炭素数1乃至6個のアルキル基」としては、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル 又は4-ピリジルメチル基又は2-(2-ピリジル)エチル、2-(3-ピリジル)エ チル又は2-(4-ピリジル)エチル基である。

R<sup>6</sup>の「炭素数2乃至7個のカルボキシアルキル基」のアルキル部分は、上記「炭素数1乃至6個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数1乃至2個のものであり、好適な「炭素数2乃至7個のカルボキシアルキル基」としては、カルボキシメチル基である。

R<sup>6</sup>の「炭素数3乃至13個のアルコキシカルボニルアルキル基」のアルキル部分は、 上記「炭素数1乃至6個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適に は、アルキル部分は、炭素数1乃至2個のものであり、好適な「炭素数3乃至13個の アルコキシカルボニルアルキル基」としては、メトキシカルボニルメチル基である。

R<sup>6</sup>の「炭素数 2 乃至 7 個の脂肪族アシル基」としては、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ピバロイル、バレリル、イソバレリル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル基等が挙げられ、好適には、アセチル基である。

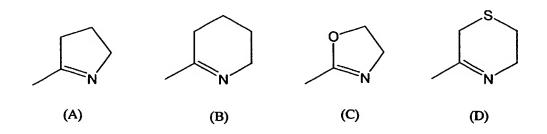
R<sup>6</sup>の「炭素数 7 乃至 1 1 個の芳香族アシル基」としては、例えば、ベンゾイル、1 ー ナフチルカルボニル、2 ーナフチルカルボニル基等が挙げられ、好適には、ベンゾイル 基である。

R<sup>6</sup>の「炭素数1乃至6個のアルキルスルホニル基」のアルキル部分は、上記「炭素数1乃至6個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数1乃至2個のものであり、好適な「炭素数1乃至6個のアルキルスルホニル基」としては、メタンスルホニル基である。

R<sup>6</sup>の「炭素数 6 乃至 1 0 個のアリール基」としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、フェナンスリル基等が挙げられ、好適には、フェニル基である。

R<sup>6</sup>の「ヘテロ環」としては、前述の「ヘテロ環で置換された炭素数1乃至6個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、下記式のもの、すなわち、

4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル(A)、2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン-6-イル(B)、4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル(C)、5, 6-ジヒドロ-2H-[1, 4]チアジン-3-イル(D)又は4-ピリジル基である。



R<sup>6</sup>の「炭素数 3 乃至 7 個の 1 ーイミノアルキル基」のアルキル部分は、上記「炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数 3 個のものであり、好適な「炭素数 3 乃至 7 個の 1 ーイミノアルキル基」としては、1 ーイミノプロピル基である。

R<sup>6</sup>の「炭素数2乃至7個のN-アルキルホルムイミドイル基」のアルキル部分は、上記「炭素数1乃至6個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数1乃至2個のものであり、好適な「炭素数2乃至7個のN-アルキルホルムイミドイル基」としては、N-エチルホルムイミドイル基である。

R<sup>6</sup>の「炭素数7乃至11個のイミノアリールメチル基」としては、例えば、イミノフェニルメチル、イミノナフチルメチル基等が挙げられ、好適には、イミノフェニルメチル基である。

 $R^6$ と $R^7$ が一緒になって、又は、 $R^7$ と $R^8$ が一緒になって、形成される「炭素数 2 乃至 5 個のアルキレン基」としては、例えば、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン基等であり、好適には、エチレン又はトリメチレン基である。

nは、好適には、1である。

本発明の化合物のうち、好適な化合物としては、以下のものを挙げることができる。

- (1) R¹が、水素原子又は水酸基である化合物、
- (2) R<sup>2</sup>が、水素原子である化合物、
- (3) R³が、炭素数3乃至13個のアルコキシカルボニルアルキルスルホニル基又は 炭素数2乃至7個のカルボキシアルキルスルホニル基である化合物、
- (4) R<sup>3</sup>が、エトキシカルボニルメタンスルホニル基又はカルボキシメタンスルホニル基である化合物、
- (5) R⁴及び R⁵が、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 乃至 6個のアルキル基、炭素数 1 乃至 6個のハロゲン置換アルキル基又はカルバモイル基である化合物、
- (6) R⁴及び R⁵が、同一又は異なって、水素原子、塩素原子、メチル基、トリフル オロメチル基又はカルバモイル基である化合物、
- (7) R<sup>6</sup>が、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数3乃至8個の環状アルキル基、 炭素数7乃至16個のアラルキル基、ヘテロ環で置換された炭素数1乃至6個のアルキ ル基、炭素数6乃至10個のアリール基、ヘテロ環、ホルムイミドイル基、炭素数3乃 至7個の1-イミノアルキル基、炭素数7乃至11個のイミノアリールメチル基又は炭 素数2乃至7個のN-アルキルホルムイミドイル基である化合物、
- (8) R<sup>6</sup>が、メチル、エチル又はイソプロピル基、シクロペンチル基、ベンジル又はフェネチル基、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、2-

(2-ピリジル) エチル、2-(3-ピリジル) エチル又は2-(4-ピリジル) エチル基、フェニル基、4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル、2,3,4,5-テトラヒドロピリジン-6-イル、4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル、5,6-ジヒドロ-2H-[1,4]チアジン-3-イル又は4-ピリジル基、ホルムイミドイル基、1-イミノプロピル基、イミノフェニルメチル基又はN-エチルホルムイミドイル基である化合物、

- (9) R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>が、水素原子又は炭素数1乃至6個のアルキル基である化合物、
- (10)  $R^6$ と  $R^7$ が一緒になって、又は、 $R^7$ と  $R^8$ が一緒になって、炭素数 2 乃至 5 個のアルキレン基である化合物、
- (11)  $R^6$ と  $R^7$ が一緒になって、又は、 $R^7$ と  $R^8$ が一緒になって、エチレン又はトリメチレン基である化合物、
- (12) nが、1である化合物、を挙げることができ、これらの組み合わせ、例えば、
- (1)、(2)、(3)、(5)、(7)、(9) 及び(12) の組み合わせ、(1)、(2)、(4)、
- (6)、(8)、(9) 及び(12) の組み合わせ等も、また、好適である。

「その薬理上許容される塩」とは、本発明の化合物(1)は、塩にすることができるので、その塩をいい、そのような塩としては、好適にはナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、ニッケル塩、コバルト塩等の金属塩;アンモニウム塩のような無機塩、 t ーオクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、Nーメチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'ージベンジルエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、Nーベンジルーフェネチルアミン塩、ピベ

ラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩のような有機塩等のアミン塩;弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐酸塩等の無機酸塩;メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、pートルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、酢酸、りんご酸、フマール酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蓚酸塩、マレイン酸、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩;及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

又、本発明の化合物(1)は、大気中に放置しておくことにより、水分を吸収し、吸 着水が付いたり、水和物となる場合があり、そのような塩も本発明に包含される。

更に、本発明の化合物 (1) は、他のある種の溶媒を吸収し、溶媒和物となる場合があるが、そのような塩も本発明に包含される。

「そのプロドラッグ」とは、本発明の化合物(1)は、水酸基、アミノ基、アミジノ 基又はカルボキシル基を有する場合があり、その場合に、それらの基が生体内で化学的 又は生物化学的に切断される基で保護されたものをいい、プロドラッグを形成する基と しては、水酸基、アミノ基又はアミジノ基の場合には、化学的方法により開裂し得る「反 応における保護基」、及び、「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る 保護基」を示し、

斯かる「反応における保護基」としては、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソプチリル、ペンタノイル、ピバロイル、バレリル、イソバレリル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、3-メチルノナノイル、8-メチルノナノイル、3-エチルオクタノイル、3,7-ジメチルオクタノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、1-メチルペンタデカノイル、13,13-ジメチル

テトラデカノイル、ヘプタデカノイル、15-メチルヘキサデカノイル、オクタデカノ イル、1-メチルヘプタデカノイル、ノナデカノイル、アイコサノイル及びヘナイコサ ノイルのようなアルキルカルボニル基、スクシノイル、グルタロイル、アジポイルのよ うなカルボキシ化アルキルカルボニル基、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリク ロロアセチル、トリフルオロアセチルのようなハロゲノ低級アルキルカルボニル基、メ トキシアセチルのような低級アルコキシ低級アルキルカルボニル基、(E) -2-メチ ルー2-ブテノイルのような不飽和アルキルカルボニル基等の「脂肪族アシル基」: ベ **ンゾイル、α-ナフトイル、β-ナフトイルのようなアリールカルボニル基、2-ブロ** モペンゾイル、4-クロロベンゾイルのようなハロゲノアリールカルボニル基、2,4, 6-トリメチルペンゾイル、4-トルオイルのような低級アルキル化アリールカルボニ ル基、4-アニソイルのような低級アルコキシ化アリールカルボニル基、2-カルボキ シベンゾイル、3-カルボキシベンゾイル、4-カルボキシベンゾイルのようなカルボ キシ化アリールカルボニル基、4-ニトロペンゾイル、2-ニトロペンゾイルのような ニトロ化アリールカルボニル基、2-(メトキシカルボニル)ベンゾイルのような低級 アルコキシカルボニル化アリールカルボニル基、4-フェニルベンゾイルのようなアリ ール化アリールカルボニル基等の「芳香族アシル基」: テトラヒドロピランー2ーイル、 3-プロモテトラヒドロピラン-2-イル、4-メトキシテトラヒドロピラン-4-イ ル、テトラヒドロチオピラン-2-イル、4-メトキシテトラヒドロチオピラン-4-イルのような「テトラヒドロピラニル又はテトラヒドロチオピラニル基」: テトラヒド ロフラン-2-イル、テトラヒドロチオフラン-2-イルのような「テトラヒドロフラ ニル又はテトラヒドロチオフラニル基」; トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソ プロピルジメチルシリル、 t ープチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、 **メチルジー t -ブチルシリル、トリイソプロピルシリルのようなトリ低級アルキルシリ** ル基、ジフェニルメチルシリル、ジフェニルブチルシリル、ジフェニルイソプロピルシ リル、フェニルジイソプロピルシリルのような1乃至2個のアリール基で置換されたト リ低級アルキルシリル基等の「シリル基」: メトキシメチル、1、1-ジメチルー1-メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、ブトキ シメチル、t-プトキシメチルのような低級アルコキシメチル基、2-メトキシエトキ

シメチルのような低級アルコキシ化低級アルコキシメチル基、2,2,2-トリクロロ エトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチルのようなハロゲノ低級アルコキシ メチル等の「アルコキシメチル基」: 1-エトキシエチル、1-(イソプロポキシ) エ チルのような低級アルコキシ化エチル基、2、2、2~トリクロロエチルのようなハロ ゲン化エチル基等の「置換エチル基」: ベンジル、 $\alpha$  - ナフチルメチル、 $\beta$  - ナフチル メチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、α-ナフチルジフェニルメチル、9 - アンスリルメチルのような1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基、4 メチルペンジル、2、4、6-トリメチルペンジル、3、4、5-トリメチルペンジ ル、4-メトキシベンジル、4-メトキシフェニルジフェニルメチル、2-ニトロベン ジル、4-ニトロペンジル、4-クロロペンジル、4-プロモペンジル、4-シアノベ ンジル、メチル、ピペロニルのような低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、シア ノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基 等の「アラルキル基」; メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、 t - ブトキシカル ボニル、イソプトキシカルボニルのような低級アルコキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、2 - トリメチルシリルエトキシカルボニルのようなハ ロゲン又はトリ低級アルキルシリル基で置換された低級アルコキシカルボニル基等の 「アルコキシカルボニル基」; ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニルのよ うな「アルケニルオキシカルボニル基」; フェノキシカルボニル、4-メトキシフェノ キシカルボニル、3.4-ジメトキシフェノキシカルボニル、2-ニトロフェノキシカ ルボニル、4-ニトロフェノキシカルボニル、4-フルオロフェノキシカルボニルのよ うな、1乃至2個の低級アルコキシ又はニトロ基でアリール環が置換されていてもよい 「アリールオキシカルポニル基」: ペンジルオキシカルポニル、4-メトキシベンジル オキシカルボニル、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジ ルオキシカルボニル、4-ニトロペンジルオキシカルボニルのような、1乃至2個の低 級アルコキシ又はニトロ基でアリール環が置換されていてもよい「アラルキルオキシカ ルボニル基」を挙げることができ、

一方、「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」としては、 例えば、エチルカルボニルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル、ジメチルアミノア セチルキシメチル、1-アセトキシエチルのようなアシルオキシアルキル基;1- (メトキシカルボニルオキシ) エチル、1- (エトキシカルボニルオキシ) エチル、エトキシカルボニルオキシ) エチル、1- (tーブトキシカルボニルオキシ) エチル、1- (tーブトキシカルボニルオキシ) エチル、1- (エトキシカルボニルオキシ) プロピル、1- (シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ) エチルのような1- (アルコキシカルボニルオキシ) アルキル基;フタリジル基;4-メチルーオキソジオキソレニルメチル、4-フェニルーオキソジオキソレニルメチル、オキソジオキソレニルメチルのようなオキソジオキソレニルメチル基等の「カルボニルオキシアルキル基」; 上記「脂肪族アシル基」; 「コハク酸のハーフエステル塩残基」; 「燐酸エステル塩残基」; 「アミノ酸等のエステル形成残基」; カルバモイル基;1万至2個の低級アルキル基で置換されたカルバモイル基;及び、ピバロイルオキシメチルオキシカルボニルのような「カルボニルオキシアルキルオキシカルボニルを挙げることができ、そのような誘導体か否かは、ラットやマウスのような実験動物に静脈注射により投与し、その後の動物の体液を調べ、元となる化合物又はその薬理学的に許容される塩を検出できることにより決定でき、好適には、アセチル基であり、

アミノ基又はアミジノ基の場合には、特に限定はなく用いることができるが、好適には、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ピバロイル、バレリル、イソバレリル、オクタノイル、ラウロイル、パルミトイル、ステアロイルのようなアルキルカルボニル基、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチルのようなハロゲノ低級アルキルカルボニル基、メトキシアセチルのような低級アルコキシ低級アルキルカルボニル基、(E) -2-メチル-2-ブテノイルのような不飽和アルキルカルボニル基等の脂肪族アシル基;ベンゾイル、αーナフトイル、βーナフトイルのようなアリールカルボニル基、2-ブロモベンゾイル、4-クロロベンゾイルのようなハロゲノアリールカルボニル基、2,4,6-トリメチルベンゾイル、4-トルオイルのような低級アルキル化アリールカルボニル基、4-ニトロベンゾイル、2-ニトロベンゾイルのような低級アルコキシ化アリールカルボニル基、2-(メトキシカルボニル)ベンゾイルのような低級アルコキシカルボニルとアリールカルボニル

PCT/JP02/03355

基、4-フェニルベンゾイルのようなアリール化アリールカルボニル基等の芳香族アシル基;メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tープトキシカルボニル、イソプトキシカルボニルのような低級アルコキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、2ートリメチルシリルエトキシカルボニルのようなハロゲン又はトリ低級アルキルシリル基で置換された低級アルコキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基、ピニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニルのようなアルケニルオキシカルボニル基又はフェノキシカルボニル、4-メトキシフェノキシカルボニル、3,4-ジメトキシフェノキシカルボニル、2-ニトロフェノキシカルボニル、4-ニトロフェノキシカルボニル、4-フルオロフェノキシカルボニルのような、1乃至2個の低級アルコキシ又はニトロ基でアリール環が置換されていてもよいアリールオキシカルボニルオキシ)エトキシカルボニル基、4-メトキシフェノキシカルボニル基又は4-フルオロフェノキシカルボニル基、4-メトキシフェノキシカルボニル基又は4-フルオロフェノキシカルボニル基であり、

カルボキシル基の場合には、「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」及び、加水素分解、加水分解、電気分解、光分解のような化学的方法により開裂し得る「反応における保護基」を示し、

2-ペンテニル、1-メチル-2-ペンテニル、2-メチル-2-ペンテニル、3-ペ ンテニル、1 - メチル-3-ペンテニル、2 - メチル-3-ペンテニル、4-ペンテニ ル、1-メチル-4-ペンテニル、2-メチル-4-ペンテニル、1-ヘキセニル、2 ーヘキセニル、3ーヘキセニル、4ーヘキセニル、5ーヘキセニルのような「アルケニ ル基1:エチニル、2-プロピニル、1-メチル-2-プロピニル、2-メチル-2-プロピニル、2-エチル-2-プロピニル、2-ブチニル、1-メチル-2-ブチニル、 2-メチル-2-ブチニル、1-エチル-2-ブチニル、3-ブチニル、1-メチル-3-ブチニル、2-メチル-3-ブチニル、1-エチル-3-ブチニル、2-ペンチニ ル、1-メチル-2-ペンチニル、2-メチル-2-ペンチニル、3-ペンチニル、1 -メチル-3-ペンチニル、2-メチル-3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-メチ ルー4ーペンチニル、2ーメチルー4ーペンチニル、2ーヘキシニル、3ーヘキシニル、 4-ヘキシニル、5-ヘキシニルのような「アルキニル基」; トリフルオロメチル、ト リクロロメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジブロモメチル、フルオロメチ ル、2、2、2-トリフルオロエチル、2、2、2-トリクロロエチル、2-プロモエ チル、2-クロロエチル、2-フルオロエチル、2-ヨードエチル、3-クロロプロピ ル、4-フルオロプチル、6-ヨードヘキシル、2、2-ジプロモエチルのような「ハ ロゲノ低級アルキル基」: 2-ヒドロキシエチル、2、3-ジヒドロキシプロピル、3 ーヒドロキシプロピル、3,4ージヒドロキシブチル、4ーヒドロキシブチルのような ヒドロキシ「低級アルキル基」; アセチルメチルのような「脂肪族アシル」- 「低級ア ルキル基 $_{\parallel}$ : ベンジル、フェネチル、 $_{\parallel}$  3 ーフェニルプロピル、 $_{\parallel}$   $_{\parallel}$  ーナフチルメチル、 $_{\parallel}$ ーナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、6-フェニルヘキシル、  $\alpha$  - ナフチルジフェニルメチル、9 - アンスリルメチルのような1 乃至3 個のアリール 基で置換された「低級アルキル基」、4-メチルペンジル、2、4、6-トリメチルペ ンジル、3、4、5-トリメチルペンジル、4-メトキシベンジル、4-メトキシフェ ニルジフェニルメチル、2-ニトロペンジル、4-ニトロベンジル、4-クロロペンジ ル、4-プロモベンジル、4-シアノベンジル、4-シアノベンジルジフェニルメチル、 ピス(2-ニトロフェニル)メチル、ピペロニル、4-メトキシカルボニルベンジルの ような低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ、アルコキシカルボ

ニル基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基等の「アラルキル基」; トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、tertーブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、メチルジ tertーブチルシリル、トリイソプロピルシリル、メチルジフェニルシリル、イソプロピルジフェニルシリル、プチルジフェニルシリル、フェニルジイソプロピルシリルのような「シリル基」を挙げることができ、

「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」は、人体内で加水分解等されて、フリーの酸又はその塩を生成するエステルをいい、

このような「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」とし ては、具体的には、メトキシメチル、1-エトキシエチル、1-メチル-1-メトキシ エチル、1-(イソプロポキシ)エチル、2-メトキシエチル、2-エトキシエチル、 1, 1-ジメチル-1-メトキシメチル、エトキシメチル、n-プロポキシメチル、イ ソプロポキシメチル、n ープトキシメチル、tertープトキシメチルのような低級アルコ キシ低級アルキル基、2-メトキシエトキシメチルのような低級アルコキシ化低級アル コキシ低級アルキル基、フェノキシメチルのような「アリール」オキシ「低級アルキル 基」、2、2、2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチルの ようなハロゲン化低級アルコキシ低級アルキル基等の「アルコキシ低級アルキル基」: メトキシカルボニルメチルのような「低級アルコキシ」カルボニル「低級アルキル基」; シアノメチル、2-シアノエチルのようなシアノ「低級アルキル基」:メチルチオメチ ル、エチルチオメチルのような「低級アルキル」チオメチル基:フェニルチオメチル、 ナフチルチオメチルのような「アリール」チオメチル基:2-メタンスルホニルエチル、 2-トリフルオロメタンスルホニルエチルのようなハロゲンで置換されてもよい「低級 アルキル」スルホニル「低級アルキル基」: 2-ベンゼンスルホニルエチル、2-トル エンスルホニルエチルのような「アリール」スルホニル「低級アルキル基」: ホルミル オキシメチル、アセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、 ピバロイルオキシメチル、バレリルオキシメチル、イソバレリルオキシメチル、ヘキサ **ノイルオキシメチル、1-ホルミルオキシエチル、1-アセトキシエチル、1-プロピ** オニルオキシエチル、1-ブチリルオキシエチル、1-ピバロイルオキシエチル、1WO 02/081448

PCT/JP02/03355

バレリルオキシエチル、1-イソバレリルオキシエチル、1-ヘキサノイルオキシエチ ル、2-ホルミルオキシエチル、2-アセトキシエチル、2-プロピオニルオキシエチ ル、2-ブチリルオキシエチル、2-ピバロイルオキシエチル、2-バレリルオキシエ チル、2-イソバレリルオキシエチル、2-ヘキサノイルオキシエチル、1-ホルミル オキシプロピル、1-アセトキシプロピル、1-プロピオニルオキシプロピル、1-ブ チリルオキシプロピル、1-ピバロイルオキシプロピル、1-バレリルオキシプロピル、 **1-イソバレリルオキシプロピル、1-ヘキサノイルオキシプロピル、1-アセトキシ ブチル、1-プロピオニルオキシブチル、1-ブチリルオキシブチル、1-ピバロイル** オキシブチル、1-アセトキシペンチル、1-プロピオニルオキシペンチル、1-ブチ リルオキシペンチル、1 - ピパロイルオキシペンチル、1 - ピバロイルオキシヘキシル のような「脂肪族アシル」オキシ「低級アルキル基」、シクロペンタノイルオキシメチ ル、シクロヘキサノイルオキシメチル、1 - シクロペンタノイルオキシエチル、1 - シ クロヘキサノイルオキシエチル、1-シクロペンタノイルオキシプロピル、1-シクロ ヘキサノイルオキシプロピル、1-シクロペンタノイルオキシブチル、1-シクロヘキ サノイルオキシブチルのような「シクロアルキル」カルボニルオキシ「低級アルキル基」、 ベンゾイルオキシメチルのような「芳香族アシル」オキシ「低級アルキル基」等のアシ ルオキシ「低級アルキル基」: メトキシカルボニルオキシメチル、エトキシカルボニル オキシメチル、プロポキシカルボニルオキシメチル、イソプロポキシカルボニルオキシ メチル、プトキシカルボニルオキシメチル、イソプトキシカルボニルオキシメチル、ペ ンチルオキシカルポニルオキシメチル、ヘキシルオキシカルポニルオキシメチル、シク ロヘキシルオキシカルボニルオキシメチル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ (シクロヘキシル) メチル、1-(メトキシカルポニルオキシ) エチル、1-(エトキ シカルボニルオキシ)エチル、1-プロポキシカルボニルオキシエチル、1-(イソプ ロポキシカルボニルオキシ) エチル、1-プトキシカルボニルオキシエチル、1-イソ プトキシカルボニルオキシエチル、1-(tert-ブトキシカルボニルオキシ)エチル、 **1-ペンチルオキシカルボニルオキシエチル、1-ヘキシルオキシカルボニルオキシエ チル、1-シクロペンチルオキシカルポニルオキシエチル、1-シクロペンチルオキシ** カルボニルオキシプロピル、1-シクロヘキシルオキシカルボニルオキシプロピル、1

-シクロペンチルオキシカルボニルオキシブチル、1-シクロヘキシルオキシカルボニ ルオキシブチル、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル、1-(エト キシカルボニルオキシ)プロピル、2-メトキシカルボニルオキシエチル、2-エトキ シカルボニルオキシエチル、2-プロポキシカルボニルオキシエチル、2-イソプロポ キシカルポニルオキシエチル、2-ブトキシカルボニルオキシエチル、2-イソプトキ シカルボニルオキシエチル、2-ペンチルオキシカルボニルオキシエチル、2-ヘキシ ルオキシカルボニルオキシエチル、1-メトキシカルボニルオキシプロピル、1-エト キシカルボニルオキシプロピル、1-プロポキシカルボニルオキシプロピル、1-イソ プロポキシカルボニルオキシプロピル、1-ブトキシカルボニルオキシプロピル、1-イソブトキシカルボニルオキシプロピル、1 - ペンチルオキシカルボニルオキシプロピ ル、1-ヘキシルオキシカルボニルオキシプロピル、1-メトキシカルボニルオキシブ **チル、1-エトキシカルボニルオキシブチル、1-プロポキシカルボニルオキシブチル、 1-イソプロポキシカルボニルオキシブチル、1-ブトキシカルボニルオキシブチル、** 1-イソプトキシカルボニルオキシプチル、1-メトキシカルボニルオキシペンチル、 1-エトキシカルボニルオキシペンチル、1-メトキシカルボニルオキシヘキシル、1 -エトキシカルポニルオキシヘキシルのような(アルコキシカルポニルオキシ)アルキ ル基:(5-フェニル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル、[5-(4-374) - (4-3(4-メトキシフェニル) -2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル]メチル、 [5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル] メ メチル、(2-オキソー1, 3-ジオキソレン-4-イル)メチル、(5-メチルー2-オキソー1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル、(5-エチル-2-オキソー1, 3 ージオキソレンー4ーイル)メチル、(5 ープロピルー2ーオキソー1、3ージオキ ソレン-4-イル)メチル、(5-イソプロピル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン -4-7(5-ブチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-7ル) メチルのようなオキソジオキソレニルメチル基等の「カルボニルオキシアルキル基」: **フタリジル、ジメチルフタリジル、ジメトキシフタリジルのような「フタリジル基」:** 

フェニル、インダニルのような「アリール基」:上記「アルキル基」:カルボキシメチルのような「カルボキシアルキル基」:及び、フェニルアラニンのような「アミノ酸のアミド形成残基」を挙げることができ、そのような誘導体か否かは、ラットやマウスのような実験動物に静脈注射により投与し、その後の動物の体液を調べ、元となる化合物又はその薬理学的に許容される塩を検出できることにより決定でき、好適には、エチル基である。

表 1 に、本発明の化合物を具体的に例示する。表 1 で使用される省略記号において、Et はエチル基を示し、-MS は、-CH $_2$ SO $_2$ 基を示し、Ph は、フェニル基を示し、Pyr は、ピリジル基を示し、Pyrm は、ピリミジニル基を示し、cPn は、シクロベンチル基を示し、-(CH $_2$ ) $_3$ -(5)は、R $^6$ とR $^7$ が一緒になってトリメチレン基を形成し、かつ、それらを含む環が 5 員環となることを示し、C $_3$ H $_4$ NO は、4、5  $_-$ ジヒドロオキサゾールー2  $_-$ イル基を示し、C $_4$ H $_6$ N は 4、5  $_-$ ジヒドロ $_-$ 3 H  $_-$ ピロールー2  $_-$ イル基を示し、C $_3$ H $_4$ NS は、4、5  $_-$ ジヒドロチアゾールー2  $_-$ イル基を示し、C $_5$ H $_8$ N は 2、3、4、5  $_-$ テトラヒドロピリジンー6  $_-$ イル基を示し、C $_6$ H $_1$ ON は 3、4、5、6  $_-$ テトラヒドロ  $_-$ 2 H  $_-$ アゼピン  $_-$ 7  $_-$ 7  $_-$ 7  $_-$ 7  $_-$ 8  $_-$ 8  $_-$ 7  $_-$ 8  $_-$ 9  $_-$ 9  $_-$ 9  $_-$ 7  $_-$ 1  $_-$ 1  $_-$ 1  $_-$ 1  $_-$ 1  $_-$ 1  $_-$ 2  $_-$ 4  $_-$ 7  $_-$ 7  $_-$ 7  $_-$ 7  $_-$ 8  $_-$ 8  $_-$ 9  $_-$ 9  $_-$ 9  $_-$ 9  $_-$ 9  $_-$ 9  $_-$ 9  $_-$ 9  $_-$ 9  $_-$ 9  $_-$ 9  $_-$ 9  $_-$ 9  $_-$ 9  $_-$ 9  $_-$ 9  $_-$ 9  $_-$ 9  $_-$ 1  $_-$ 1  $_-$ 1  $_-$ 1  $_-$ 1  $_-$ 1  $_-$ 1  $_-$ 2  $_-$ 1  $_-$ 1  $_-$ 2  $_-$ 3  $_-$ 4  $_-$ 4  $_-$ 1  $_-$ 4  $_-$ 5  $_-$ 5  $_-$ 6  $_-$ 6  $_-$ 7  $_-$ 9  $_-$ 1  $_-$ 9  $_-$ 9  $_-$ 9  $_-$ 9  $_-$ 9  $_-$ 1  $_-$ 9  $_-$ 

$$R^{1}$$
 $R^{2}$ 
 $R^{3}$ 
 $R^{4}$ 
 $R^{5}$ 
 $R^{6}$ 
 $R^{7}$ 
 $R^{8}$ 

No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R⁴	R <sup>5</sup>	· R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	n
1	Н		EtOOC-MS	3-Cl	Н	CH <sub>3</sub>	Н	H	1
2	Н	Н	EtOOC-MS		Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	Н	Н	1
3	Н	Н	EtOOC-MS	3-C1	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> )CH	Н	Н	1
4	Н	Н	EtOOC-MS		Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Н	Н	1
5	Н	Н	EtOOC-MS	3-C1	Н	PhCH <sub>2</sub>	Н	Н	1
6	Н	Н	EtOOC-MS	3-C1	Н	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Н	Н	1
7	Н	Н	EtOOC-MS	3-Cl	Н	Ph	Н	Н	1
8	Н	Н	EtOOC-MS	3-C1	Н	CH₃OCOCH₂	Н	Н	1
9	Н	Н	EtOOC-MS	3-C1	Н	CH₃CO	Н	Н	1
10	Н	Н	EtOOC-MS	3-C1	Н	H₂NCO	Н	Н	1
11	Н	Н	EtOOC-MS	3-C1	Н	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	Н	Н	1
12	Н	Н	EtOOC-MS	3-C1	Н	2-Pyr	Н	Н	1
13	Н	Н	EtOOC-MS	3-C1	Н	3-Pyr	Н	Н	1
14	Н	Н	EtOOC-MS	3-Cl	Н	4-Pyr	Н	Н	1
15	Н	Н	EtOOC-MS	3-C1	Н	2-Pyrm	Н	Н	1
16	Н	Н	EtOOC-MS	3-C1	Н	Pyr-3-CH <sub>2</sub>	Н	Н	1
17	Н	Н	EtOOC-MS	3-C1	H	Pyr-4-CH <sub>2</sub>	Н	Н	1
18	Н	Н	EtOOC-MS	3-C1	Н	Pyr-2-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Н	Н	1
19	Н	Н	EtOOC-MS	3-Cl	, <b>H</b>	cPn	Н	Н	1
20	Н	H	EtOOC-MS	3-C1	Н	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	Н	1
21	H	H	EtOOC-MS	3-C1	Н	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(5)	-	Н	1
22	Н	Н	EtOOC-MS	3-C1	H	H(NH)C	Н	Н	1
23	Н	Н	EtOOC-MS	3-Cl	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> (NH)C	Н	H	1
24	Н	Н	EtOOC-MS	3-C1	H	Ph(NH)C	Н	Н	1
25	Н	Н	EtOOC-MS	3-C1	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	1
26	Н	Н	EtOOC-MS	3-C1	Н	C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> N	Н	Н	1
27	Н	Н	EtOOC-MS	3-C1	Н	$C_6H_{10}N$	Н	Н	1
28	Н	H	EtOOC-MS	3-C1	Н	C₄H <sub>6</sub> NS	Н	Н	1

29	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub>	Н	Н	1
30	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	Н	Н	1
31	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> )CH	Н	Н	1
32	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Н	Н	1
33	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	PhCH <sub>2</sub>	Н	Н	1
34	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Н	Н	1
35	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	Ph ·	Н	Н	1
36	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	CH₃OCOCH₂	Н	Н	1
37	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	CH₃CO	Н	Н	1
38	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	H₂NCO	Н	Н	1
39	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	Н	Н	1
40	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	2-Pyr	Н	Н	1
41	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	3-Pyr	Н	Н	1
42	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	4-Pyr	Н	Н	1
43	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	2-Pyrm	Н	Н	1
44	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	Pyr-3-CH <sub>2</sub>	Н	Н	1
45	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	Pyr-4-CH <sub>2</sub>	Н	Н	1
46	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	Pyr-2-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Н	Н	1
47	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	cPn	Н	Н	1
48	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	Н	1
49	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(5)	-	Н	1
50	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	H(NH)C	Н	H	1
51	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> (NH)C	Н	H	1
52	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	Ph(NH)C	Н	Н	1
53	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	C₄H <sub>6</sub> N	Н	Н	1
54	H	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	H	C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> N	Н	Н	1
55	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	. Н	$C_6H_{10}N$ .	Н	Н	1
56	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> NS	Н	Н	1
57	Н	Н	EtOOC-MS	Н	H	CH <sub>3</sub>	Н	Н	1

58	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	Н	Н	1
59	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> )CH	Н	Н	1
60	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Н	Н	1
61	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	PhCH <sub>2</sub>	Н	Н	1
62	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Н	Н	1
63	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	Ph	Н	Н	1
64	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	CH₃OCOCH₂	Н	Н	1
65	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	CH <sub>3</sub> CO	Н	Н	1
66	Н	Н	EtOOC-MS	Н .	Н	H <sub>2</sub> NCO	Н	Н	1
67	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	CH₃SO₂	Н	Н	1
68	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	2-Pyr	Н	Н	1
69	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	3-Pyr	Н .	Н	1
70	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	4-Pyr	Н	Н	1
71	H	H	EtOOC-MS	Н	Н	2-Pyrm	Н	Н	1
72	Н	Н	EtOOC-MS	Н .	Н	Pyr-3-CH <sub>2</sub>	Н	Н	1
73	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	Pyr-4-CH <sub>2</sub>	Н	Н	1
74	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	Pyr-2-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Н	Н	1
75	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	cPn	Н	Н	1
76	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	Н	1
<b>77</b>	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(5)	-	Н	1
78	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	H(NH)C	Н	Н	1
79	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> (NH)C	Н	Н	1
80	Н	Н	EtOOC-MS.	Н	Н	Ph(NH)C	Н	Н	1
81	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	C₄H <sub>6</sub> N	Н	Н	1
82	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> N	Н	Н	1
83	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	$C_6H_{10}N$	Н	Н	1
84	Н	Н	EtOOC-MS	Н .	Н	C₄H <sub>6</sub> NS	Н	Н	1
85	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub>	Н	H	1
86	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	Н	Н	1

87	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> )CH	Н	Н	1
88	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Н	Н	1
89	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	PhCH <sub>2</sub>	Н	Н	1
90	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Н	Н	1
91	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	Ph	Н	Н	1
92	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> OCOCH <sub>2</sub>	Н	Н	1
93	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> CO	Н	Н	1
94	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	H <sub>2</sub> NCO	Н	Н	1
95	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	Н	Н	1
96	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	2-Pyr	Н	Н	1
97	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	3-Pyr	Н	Н	1
98	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	4-Pyr	Н	Н	1
99	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	2-Pyrm	Н	Н	1
100	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	Pyr-3-CH <sub>2</sub>	Н	Н	1
101	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	Pyr-4-CH <sub>2</sub>	Н	Н	1
102	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	Pyr-2-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Н	H	1
103	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	cPn	Н	Н	1
104	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	Н	1
105	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(5)	-	Н	1
106	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	H(NH)C	H	Н	1
107	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> (NH)C	Н	Н	1
108	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	Ph(NH)C	Н	Н	1
109	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	1
110	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> N	Н	Н	1
111	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	$C_6H_{10}N$	Н	Н	1
112	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	C₄H <sub>6</sub> NS	Н	Н	1
113	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	CH <sub>3</sub>	Н	Н	1
114	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	Н	Н	1
115	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> )CH	Н	Н	1

116	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Н	Н	1
117	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	PhCH <sub>2</sub>	Н	Н	1
118	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Н	Н	1
119	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	Ph	Н	Н	1
120	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	CH <sub>3</sub> OCOCH <sub>2</sub>	Н	Н	1
121	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	CH <sub>3</sub> CO	Н	Н	1
122	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	H <sub>2</sub> NCO	Н	Н	1
123	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	Н	Н	1
124	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	2-Pyr	Н	Н	1
125	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	3-Pyr	Н	Н	1
126	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	4-Pyr	Н	Н	- 1
127	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	2-Pyrm	Н	Н	1
128	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	Pyr-3-CH <sub>2</sub>	Н	Н	1
129	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	Pyr-4-CH <sub>2</sub>	Н	Н	1
130	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	Pyr-2-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Н	Н	1
131	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	cPn	Н	Н	1
132	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	Н	1
133	Н	H	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(5)	-	Н	1
134	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	H(NH)C	Н	Н	1
135	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> (NH)C	Н	Н	1
136	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	Ph(NH)C	Н	Н	1
137	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	1
138	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> N	Н	Н	1
139	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	$C_6H_{10}N$	Н	H	1
140	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> NS	Н	Н	1
141	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	CH <sub>3</sub>	Н	Н	1
142	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	Н	Н	1
143	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> )CH	Н	Н	1
144	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Н	Н	1

145	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	PhCH <sub>2</sub>	Н	Н	1
146	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Н	Н	1
147	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	Ph	Н	Н	1
148	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	CH₃OCOCH₂	Н	Н	1
149	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	CH <sub>3</sub> CO	Н	Н	1
150	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	H <sub>2</sub> NCO	Н	Н	1
151	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	Н	Н	1
152	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	2-Pyr	Н	Н	1
153	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	3-Pyr	Н	Н	1
154	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	4-Pyr	Н	Н	1
155	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	2-Pyrm	H	Н	1
156	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	Pyr-3-CH <sub>2</sub>	Н	Н	1
157	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	Pyr-4-CH <sub>2</sub>	Н	Н	1
158	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	$Pyr-2-(CH_2)_2$	Н	Н	1
159	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	H	cPn	Н	Н	1
160	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	Н	1
161	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(5)	-	· H	1
162	Н	H	EtOOC-MS	3-F	Н	H(NH)C	Н	Н	1
163	H	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> (NH)C	Н	H	1
164	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	Ph(NH)C	Н	Н	1
165	Н	H	EtOOC-MS	3-F	Н	C₄H <sub>6</sub> N	Н	H	1
166	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	H	C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> N	Н	Н	1
167	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	$C_6H_{10}N$	Н	Н	1
168	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> NS	Н	Н	1
169	Н	H	EtOOC-MS	3-Cl	Н	CH <sub>3</sub>	Н	Н	0
170	Н	Н	EtOOC-MS	3-C1	Н	CH₃CH₂	Н	Н	0
171	Н	Н	EtOOC-MS	3-C1	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> )CH	Н	Н	0
172	Н	Н	EtOOC-MS	3-C1	H	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Н	Н	0
173	Н	Н	EtOOC-MS	3-Cl	Н	PhCH <sub>2</sub>	Н	Н	0

174	Н	Н	EtOOC-MS	3-C1	Н	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Н	Н	0
175	Н	Н	EtOOC-MS	3-Cl	Н	Ph	Н	Н	0
176	Н	Н	EtOOC-MS	3-Cl	Н	CH <sub>3</sub> OCOCH <sub>2</sub>	Н	Н	0
177	Н	Н	EtOOC-MS	3-Cl	Н	CH <sub>3</sub> CO	Н	Н	0
178	Н	Н	EtOOC-MS	3-Cl ·	Н	H <sub>2</sub> NCO	Н	Н	0
179	Н	Н	EtOOC-MS	3-Cl	Н	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	Н	Н	0
180	Н	Н	EtOOC-MS	3-Cl	Н	2-Pyr	Н	Н	0
181	Н	Н	EtOOC-MS	3-C1	Н	3-Pyr	Н	Н	0
182	Н	Н	EtOOC-MS	3-C1	Н	4-Pyr	Н	Н	0
183	Н	Н	EtOOC-MS	3-C1	Н	2-Pyrm	Н	Н	0
184	Н	Н	EtOOC-MS	3-C1	Н	Pyr-3-CH <sub>2</sub>	Н	Н	0
185	Н	Н	EtOOC-MS	3-C1	Н	Pyr-4-CH <sub>2</sub>	Н	Н	0
186	Н	Н	EtOOC-MS	3-C1	Н	Pyr-2-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Н	Н	0
187	Н	Н	EtOOC-MS	3-C1	Н	cPn	Н	H	0
188	Н	Н	EtOOC-MS	3-C1	Н	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	Н	0
189	Н	Н	EtOOC-MS	3-Cl	Н	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(5)	-	Н	0
190	Н	Н	EtOOC-MS	3-Cl	Н	H(NH)C	Н	Н	0
191	Н	Н	EtOOC-MS	3-C1	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> (NH)C	Н	Н	0
192	Н	Н	EtOOC-MS	3-C1	Н	Ph(NH)C	Н	Н	0
193	Н	Н	EtOOC-MS	3-Cl	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
194	Н	Н	EtOOC-MS	3-C1	Н	C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> N	Н	Н	0
195	Н	Н	EtOOC-MS	3-C1	Н	$C_6H_{10}N$	Н	H	0
196	Н	Н	EtOOC-MS	3-Cl	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> NS	Н	Н	0
197	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub>	Н	Н	0
198	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	Н	H	0
199	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> )CH	Н	Н	0
200	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Н	Н	0
201	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	PhCH <sub>2</sub>	Н	Н	0
202	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Н	Н	0

203	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	Ph	Н	Н	0
204	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	CH₃OCOCH₂	Н	Н	0
205	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	CH₃CO	Н	Н	0
206	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	H <sub>2</sub> NCO	Н	Н	0
207	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	Н	Н	0
208	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	2-Pyr	Н	Н	0
209	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	3-Pyr	Н	Н	0
210	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	4-Pyr	Н	Н	0
211	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	2-Pyrm	Н	H	0
212	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	Pyr-3-CH <sub>2</sub>	Н	Н	0
213	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	Pyr-4-CH <sub>2</sub>	Н	Н	0
214	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	Pyr-2-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Н	Н	0
215	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	cPn	Н	Н	0
216	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	Н	0
217	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(5)	-	Н	0
218	Η.	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	H(NH)C	Н	Н	0
219	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> (NH)C	Н	Н	0
220	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	Ph(NH)C	Н	Н	0
221	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
222	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> N	Н	Н	0
223	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	H	$C_6H_{10}N$	Н	Н	0
224	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	H	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> NS	Н	Н	0
225	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	CH <sub>3</sub>	Н	Н	0
226	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	Н	Н	0
227	H	Н	EtOOC-MS	Н	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> )CH	Н	Н	0
228	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	Н	Н	0
229	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	PhCH <sub>2</sub>	H	H	0
230	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	$Ph(CH_2)_2$	Н	Н	0
231	Н	Н	EtOOC-MS	Н	H	Ph	Н	Н	0

232	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	CH <sub>3</sub> OCOCH <sub>2</sub>	Н	Н	0
233	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	CH³CO	Н	Н	0
234	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	H <sub>2</sub> NCO	Н	Н	0
235	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	Н	Н	0
236	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	2-Pyr	Н	Н	0
237	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	3-Руг	Н	Н	0
238	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	4-Pyr	Н	Н	0
239	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	2-Pyrm	Н	Н	0
240	Н	Н	EtOOC-MS	Н	H	Pyr-3-CH <sub>2</sub>	Н	Н	0
241	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	Pyr-4-CH <sub>2</sub>	Н	Н	0
242	Н	Н	EtOOC-MS	Н	H	Pyr-2-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Н	Н	0
243	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	cPn	Н	Н	0
244	H	Н	EtOOC-MS	Н	Н	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	Н	0
245	Н	Н	EtOOC-MS	Н	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(5)	-	Н	0
246	Н	Н	EtOOC-MS	Н	H	H(NH)C	Н	Н	0
247	Н	H	EtOOC-MS	Н	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> (NH)C	Н	Н	0
248	Н	Н	EtOOC-MS	Н	H	Ph(NH)C	Н	Н	0
249	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	C₄H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
250	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> N	Н	Н	0
251	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	$C_6H_{10}N$	н ,	Н	0
252	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> NS	Н	Н	0
253	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub>	Н	Н	0
254	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	Н	Н	0
255	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> )CH	Н	Н	0
256	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Н	H	0
257	Н	H	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	PhCH <sub>2</sub>	Н	Н	0
258	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Н	Н	0
259	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	Ph	Н	H	0
260	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> OCOCH <sub>2</sub>	Н	Н	0

261	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> CO	Н	Н	0
262	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	H₂NCO	Н	Н	0
263	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	Н	Н	0
264	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	2-Pyr	Н	Н	0
265	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	3-Pyr	Н	Н	0
266	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	4-Pyr	Н	Н	0
267	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	2-Pyrm	Н	Н	0
268	Н	H	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	Pyr-3-CH <sub>2</sub>	Н	Н	0
269	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	Pyr-4-CH <sub>2</sub>	H <sub>.</sub>	Н	0
270	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	Pyr-2-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Н	Н	0
271	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	cPn .	Н	Н	0
272	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	Н	0
273	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(5)	-	Н	0
274	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	H(NH)C	Н	Н	0
275	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> (NH)C	Н	Н	0
276	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	Ph(NH)C	Н	Н	0
277	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	H	0
278	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	$C_5H_8N$	Н	Н	0
279	Н	H	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	$C_6H_{10}N$	Н	Н	. 0
280	H	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> NS	Н	Н	0
281	H	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	CH <sub>3</sub>	Н	Н	0
282	H	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	Н	Н	0
283	Н	· H	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> )CH	Н	Н	0
284	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Н	Н	.0
285	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	PhCH <sub>2</sub>	Н	Н	0
286	Н	H	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Н	Н	0
287	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	Ph	Н	Н	0
288	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	CH <sub>3</sub> OCOCH <sub>2</sub>	Н	Н	0
289	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	CH <sub>3</sub> CO	Н	Н	0

290	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	H₂NCO	Н	Н	0
291	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	Н	Н	0
292	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	2-Pyr	Н	Н	0
293	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	3-Pyr	Н	Н	0
294	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	4-Pyr	H	Н	0
295	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	2-Pyrm	Н	Н	0
296	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	Pyr-3-CH <sub>2</sub>	Н	Н	0
297	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	Pyr-4-CH <sub>2</sub>	Н	Н	0
298	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	Pyr-2-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Н	Н	0
299	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	cPn	Н	Н	0
300	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	Н	0
301	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(5)	-	Н	0
302	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Ή	H(NH)C	Н	Н	0
303	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> (NH)C	Н	Н	0
304	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	Ph(NH)C	Н	Н	0
305	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	H	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
306	H	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> N	Н	$\cdot$ H	0
307	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	$C_6H_{10}N$	Н	Н	0
308	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> NS	Н	Н	0
309	H·	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	CH <sub>3</sub> '	Н	Н	0
310	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	H	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	Н	Н	0
311	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	H	CH <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> )CH	Н	Н	0
312	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	Н	Н	0
313	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	PhCH <sub>2</sub>	Н	Н	0
314	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	$Ph(CH_2)_2$	Н	Н	0
315	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	Ph	Н	Н	0
316	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	CH <sub>3</sub> OCOCH <sub>2</sub>	H	Н	0
317	Н	Н	EtOOC-MS	3-F .	Н	CH <sub>3</sub> CO	Н	Н	0
318	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	H <sub>2</sub> NCO	Н	Н	0

319	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	Н	Н	0
320	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	2-Pyr	Н	Н	0
321	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	3-Pyr	Н	Н	0
322	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	4-Pyr	Н	Н	0
323	Н	H	EtOOC-MS	3-F	Н	2-Pyrm	Н	Н	0
324	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	Pyr-3-CH <sub>2</sub>	Н	Н	0
325	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	Pyr-4-CH <sub>2</sub>	Н	Н	0
326	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	Pyr-2-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Н	Н	0
327	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	cPn	Н	Н	0
328	Н	Н	EtOOC-MS	3- <b>F</b>	Н	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	Н	0
329	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(5)	-	Н	0
330	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	H(NH)C	Н	Н	0
331	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> (NH)C	Н	Н	0
332	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	Ph(NH)C	Н	Н	0
333	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
334	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> N	Н	Н	0
335	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	$C_6H_{10}N$	Н	Н	0
336	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	C₄H <sub>6</sub> NS	Н	Н	0
337	Н	Н	EtOOC-MS	3-Cl	Н	CH <sub>3</sub>	Н	Н	2
338	H	Н	EtOOC-MS	3-Cl	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	Н	Н	2
339	Н	Н	EtOOC-MS	3-C1	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> )CH	Н	Н	2
340	Н	Н	EtOOC-MS	3-C1	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Н	Н	2
341	Н	Н	EtOOC-MS	3-Cl	Н	PhCH <sub>2</sub>	Н	Н	2
342	Н	Н	EtOOC-MS	3-C1	Н	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Н	Н	2
343	H	Н	EtOOC-MS	3-C1	Н	Ph	Н	Н	2
344	Н	Н	EtOOC-MS	3-Cl	Н	CH₃OCOCH₂	Н	Н	2
345	H	Н	EtOOC-MS	3-Cl	Н	CH₃CO	Н	Н	2
346	H.	Н	EtOOC-MS	3-C1	H	H <sub>2</sub> NCO	Н	Н	2
347	Н	Н	EtOOC-MS	3-Cl	Н	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	Н	Н	2

348	Н	Н	EtOOC-MS	3-C1	Н	2-Pyr	Н	Н	2
349	Н	Н	EtOOC-MS	3-Cl	Н	3-Pyr	Н	Н	2
350	Н	H	EtOOC-MS	3-C1	Н	4-Pyr	Н	Н	2
351	Н	Н	EtOOC-MS	3-Cl	Н	2-Pyrm	Н	Н	2
352	Н	Н	EtOOC-MS	3-C1	Н	Pyr-3-CH <sub>2</sub>	Н	Н	2
353	Н	Н	EtOOC-MS	3-Cl	Н	Рут-4-СН <sub>2</sub>	Н	Н	2
354	Н	Н	EtOOC-MS	3-C1	Н	Pyr-2-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Н	Н	2
355	Н	Н	EtOOC-MS	3-Cl	Н	cPn	Н	Н	2
356	Н	Н	EtOOC-MS	3-Cl	Н	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	Н	2
357	Н	Н	EtOOC-MS	3-Cl	Н	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(5)	-	Н	2
358	Н	Н	EtOOC-MS	3-Cl	Н	H(NH)C	Н	Н	2
359	Н	Н	EtOOC-MS	3-Cl	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> (NH)C	Н	Н	2
360	Н	Н	EtOOC-MS	3-C1	Н	Ph(NH)C	Н	Н	2
361	H	Н	EtOOC-MS	3-C1	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	2
362	Н	Н	EtOOC-MS	3-C1	Н	C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> N	Н	Н	2
363	Н	H	EtOOC-MS	3-Cl	Н	$C_6H_{10}N$	Н	Н	2
364	Н	H	EtOOC-MS	3-Cl	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> NS	Н	Н	2
365	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub>	Н	H	2
366	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	Н	H	2
367	H	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> )CH	Н	Н	2
368	H	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	Н	Н	2
369	$\mathbf{H}_{\cdot}$	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	PhCH <sub>2</sub>	Н	H	2
370	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	$Ph(CH_2)_2$	Н	Н	2
371	Н	H	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	Ph	Н	Н	2
372	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> OCOCH <sub>2</sub>	Н	Н	2
373	H	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> CO	Н	Н	2
374	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	H₂NCO	Н	H	2
375	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	Н	H	2
376	Н	Н	<b>EtOOC-MS</b>	3-CH <sub>3</sub>	Н	2-Pyr	Н	· H	2

377	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	3-Pyr	Н	Н	2
378	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	4-Pyr	Н	Н	2
379	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	2-Pyrm	Н	Н	2
380	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	Pyr-3-CH <sub>2</sub>	Н	Н	2
381	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	Pyr-4-CH <sub>2</sub>	Н	Н	2
382	Н	H	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	Pyr-2-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Н	Н	2
383	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	cPn	Н	Н	2
384	Н	Η .	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	Н	2
385	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(5)	-	Н	2
386	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	H(NH)C	Н	Н	2
387	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> (NH)C	Н	Н	2
388	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	Ph(NH)C	Н	Н	2
389	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	$C_4H_6N$	Н	Н	2
390	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> N	Н	Н	2
391	H	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	$C_6H_{10}N$	Н	Н	2
392	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> NS	Н	Н	2
393	Н	H	EtOOC-MS	Н	Н	CH <sub>3</sub>	Н	Н	2
394	Н	Н	EtOOC-MS	Н .	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	Н	Н	2
395	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> )CH	Н	Н	2
396	Н	H,	EtOOC-MS	Н	Н	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	Н	Н	2
397	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Ή.	PhCH <sub>2</sub>	Н	Н	2
398	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H .	Н	2
399	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	Ph	Н	Н	2
400	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	CH₃OCOCH₂	Н	Н	2
401	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	CH₃CO	Н	Н	2
402	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	H <sub>2</sub> NCO	Н	Н	2
403	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	Н	Н	2
404	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	2-Pyr	Н	H	2
405	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	3-Pyr	Н	Н	2

406	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	4-Pyr	Н	Н	2
407	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	2-Pyrm	Н	Н	2
408	Н	Н	· EtOOC-MS	Н	Н	Pyr-3-CH <sub>2</sub>	Н	Н	2
409	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	Pyr-4-CH <sub>2</sub>	Н	Н	2
410	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	Pyr-2-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Н	Н	2
411	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	cPn	Н	Н	2
412	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	Н	2
413	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(5)	-	Н	2
414	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	H(NH)C	Н	Н	2
415	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> (NH)C	Н	Н	2
416	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	Ph(NH)C	Н	Н	2
417	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	2
418	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> N	Н	Н	2
419	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	$C_6H_{10}N$	Н	Н	2
420	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> NS	Н	Н	2
421	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub>	Н	Н	2
422	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	Н	Н	2
423	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> )CH	Н	Н	2
424	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Н	Н	2
425 '	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	PhCH <sub>2</sub>	Н	Н	2
426	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	$Ph(CH_2)_2$	Н	Н	2
427	Н	H	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	Ph	Н	H	2
428	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> OCOCH <sub>2</sub>	Н	Н	2
429	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	CH₃CO	Н	Н	2
430	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	H <sub>2</sub> NCO	Н	Н	2
431	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	Н	Н	2
432	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	2-Pyr	Н	Н	2
433	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	3-Pyr	Н	Н	2
434	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	4-Pyr	Н	Н	2

435	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	2-Pyrm	Н ,	Н	2
436	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	Pyr-3-CH <sub>2</sub>	Н	Н	2
437	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	Pyr-4-CH <sub>2</sub>	Н	Н	2
438	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	Pyr-2-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Н	Н	2
439	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	cPn	Н	Н	2
440	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	Н	2
441	Н	H	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(5)	-	Н	2
442	Н	H	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	H	H(NH)C	Н	Н	2
443	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> (NH)C	Н	Н	2
444	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	Ph(NH)C	Н	Н	2
445	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	$C_4H_6N$	Н	Н	2
446	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	$C_5H_8N$	Н	Н	2
447	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	$C_6H_{10}N$	Н	Н	2
448	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> NS	Н	H	2
449	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	CH <sub>3</sub>	Н	Н	2
450	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	H	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	Н	Н	2
451	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	СН₃(СН₃)СН	Н	Н	2
452	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Н	Н	2
453	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	PhCH <sub>2</sub>	Н	Н	2
454	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	$Ph(CH_2)_2$	• Н	Н	2
455	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	Ph	Н	Н	2
456	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	CH₃OCOCH₂	Н	Н	2
457	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	CH₃CO	Н	Н	2
458	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	H <sub>2</sub> NCO	Н	Н	2
459	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	H	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	Н	Н	2
460	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	2-Pyr	Н	Н	2
461	H	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	3-Pyr	Н	Н	2
462	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	4-Pyr	Н	Н	2
463	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	2-Pyrm	Н	Н	2

39

464	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	Pyr-3-CH <sub>2</sub>	Н	Н	2
465	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	Pyr-4-CH <sub>2</sub>	Н	Н	2
466	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	Pyr-2-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Н	Н	2
467	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	cPn	Н	Н	2
468	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	Н	2
469	Н	H	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(5)	-	Н	2
470	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	H(NH)C	Н	Н	2
471	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> (NH)C	Н	Н	2
472	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	Ph(NH)C	Н	Н	2
473	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	2
474	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> N	Н	Н	2
475	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	$C_6H_{10}N$	Н	Н	2
476	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> NS	Н	Н	2
477	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	CH <sub>3</sub>	Н	Н	2
478	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	Н	Н	2
479	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> )CH	Н	Н	2
480	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Н	Н	2
481	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	PhCH <sub>2</sub>	Н	Н	2
482	Н	Н	EtOOC-MS	3- <b>F</b>	Н	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Н	Н	2
483	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	Ph	Н	Н	2
484	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	CH <sub>3</sub> OCOCH <sub>2</sub>	Н	H	2
485	Н	H	EtOOC-MS	3-F	Н	CH <sub>3</sub> CO	Н	Н	2
486	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	H <sub>2</sub> NCO	Н	H	2
487	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	Н	Н	2
488	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	2-Pyr	Н	Н	2
489	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	3-Pyr	Н	Н	2
490	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	4-Pyr	Н	H	2
491	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	2-Pyrm	Н	Н	2
492	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	Pyr-3-CH <sub>2</sub>	Н	Н	2

493	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	Pyr-4-CH <sub>2</sub>	Н	Н	2
494	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	Pyr-2-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Н	Н	2
495	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	cPn	Н	Н	2
496	Н	H	EtOOC-MS	3-F	Н	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	Н	2
497	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(5)	-	Н	2
498	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	H(NH)C	Н	Н	2
499	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> (NH)C	Н	Н	2
500	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	Ph(NH)C	Н	Н	2
501	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	2
502	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> N	Н	Н	2
503	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	$C_6H_{10}N$	Н	Н	2
504	Н	H	EtOOC-MS	3-F	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> NS	Н	Н	2
505	Н	Н	HOOC-MS	3-C1	Н	CH <sub>3</sub>	Н	Н	1
506	Н	Н	HOOC-MS	3-Cl	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	Н	Н	1
507	Н	H	HOOC-MS	3-Cl	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> )CH	Н	Н	1
508	Н	Н	HOOC-MS	3-C1	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Н	H	1
509	Н	Н	HOOC-MS	3-C1	Н	PhCH <sub>2</sub>	Н	Н	1
510	Н	H	HOOC-MS	3-Cl	Н	$Ph(CH_2)_2$	Н	Н	1
511	Н	Н	HOOC-MS	3-Cl	Н	Ph	Н	Н	1
512	Н	Н	HOOC-MS	3-Cl	H	CH <sub>3</sub> OCOCH <sub>2</sub>	Н	H	1
513	Н	Н	HOOC-MS	3-C1	Н	CH₃CO	Н	Н	1
514	Н	Н	HOOC-MS	3-Cl	Н	H <sub>2</sub> NCO	Н	Н	1
515	Н	Н	HOOC-MS	3-Cl	Н	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	Н	Н	1
516	Н	Н	HOOC-MS	3-Cl	Н	2-Pyr	Н	Н	1
517	Н	Н	HOOC-MS	3-Cl	Н	3-Pyr	Н	Н	1
518	Н	Н	HOOC-MS	3-Cl	Н	4-Pyr	Н	Н	1
519	Н	Н	HOOC-MS	3-Cl	Н	2-Pyrm	Н	Н	1
520	Н	Н	HOOC-MS	3-Cl	Н	Pyr-3-CH <sub>2</sub>	Н	Н	1
521	Н	Н	HOOC-MS	3-Cl	Н	Pyr-4-CH <sub>2</sub>	Н	Н	1

522	Н	Н	HOOC-MS	3-Cl	Н	Pyr-2-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Н	Н	1
523	Н	Н	HOOC-MS	3-Cl	Н	cPn	Н	Н	1
524	Н	Н	HOOC-MS	3-C1	Н	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	Н	1
525	Н	Н	HOOC-MS	3-Cl	Н	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(5)		Н	1
526	Н	Н	HOOC-MS	3-C1	Н	H(NH)C	Н	Н	1
527	Н	Н	HOOC-MS	3-Cl	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> (NH)C	Н	Н	1
528	Н	Н	HOOC-MS	3-Cl	Н	Ph(NH)C	Н	Н	1
529	Н	Н	HOOC-MS	3-C1	Н	C₄H <sub>6</sub> N	Н	Н	1
530	Н	Н	HOOC-MS	3-Cl	Н	C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> N	Н	Н	.1
531	Н	Н	HOOC-MS	3-C1	Н	$C_6H_{10}N$	Н	Н	1
532	Н	Н	HOOC-MS	3-C1	Н	C₄H <sub>6</sub> NS	Н	Н	1
533	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub>	Н	Н	1
534	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	Н	Н	1
535	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> )CH	Н	Н	1
536	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Н	Н	1
537	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	PhCH <sub>2</sub>	Н	Н	1
538	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	$Ph(CH_2)_2$	Н	Н	1
539	Н	H	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	Ph	Н	Н	1
540	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> OCOCH <sub>2</sub>	Н	Н	1
541	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	CH₃CO	Н	Н	1
542	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	H	H₂NCO	Н	Н	1
543	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	Н	Н	1
544	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	H	2-Pyr	Н	Н	1
545	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	H	3-Pyr	Н	Н	1
546	Н	H	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	4-Pyr	Н	Н	1
547	H	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	H	2-Pyrm	Н	Н	1
548	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	H	Pyr-3-CH <sub>2</sub>	Н	Н	1
549	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	Pyr-4-CH <sub>2</sub>	Н	Н	1
550	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	Pyr-2-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Н	Н	1

551	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	H	cPn	Н	Н	1
552	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	Н	1
553	H	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(5)	-	Н	1
554	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	H(NH)C	Н	Н	1
555	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> (NH)C	Н	Н	1
556	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	Ph(NH)C	Н	Н	1
557	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	C₄H <sub>6</sub> N	Н	Н	1
558	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	H	C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> N	Н	Н	1
559	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	$C_6H_{10}N$	Н	Н	1
560	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	C₄H <sub>6</sub> NS	Н	Н	1
561	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	CH <sub>3</sub>	Н	Н	1
562	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	Н	Н	1
563	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> )CH	H	Н	1
564	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	Н	Н	1
565	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	PhCH <sub>2</sub>	Н	Н	1
566	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	$Ph(CH_2)_2$	Н	Н	1
567	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	Ph	Н	Н	1
568	Н	Н	HOOC-MS	Н	H	CH₃OCOCH₂	Н	Н	1
569	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	CH₃CO	Н	Н	1
570	Н	Н	HOOC-MS	Н	H	H <sub>2</sub> NCO	Н	Н	1
571	Н	Н	HOOC-MS	Н	H	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	Н	H	1
572	Н	Н	HOOC-MS	Н	H	2-Pyr	Н	Н	1
573	Н	Н	HOOC-MS	Н	H	3-Pyr	Н	Н	1
574	Н	Н	HOOC-MS	Н	H	4-Pyr	Н	Н	1
575	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	2-Pyrm	Н	Н	1
576	Н	Н	HOOC-MS	Н	H	Pyr-3-CH <sub>2</sub>	Н	Н	1
577	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	Pyr-4-CH <sub>2</sub>	Н	Н	1
578	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	Pyr-2-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Н	Н	1
579	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	cPn	Н	Н	1

580	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	Н	1
581	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(5)	-	Н	1
582	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	H(NH)C	Н	Н	1
583	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> (NH)C	Н	Н	1
584	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	Ph(NH)C	Н	Н	1
585	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	C₄H <sub>6</sub> N	Н	Н	1
586	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> N	Н	Н	1
587	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	$C_6H_{10}N$	Н	Н	1
588	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	C₄H <sub>6</sub> NS	Н	Н	. 1
589	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub>	Н	Н	1
590	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	Н	Н	1
591	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> )CH	Н	Н	1
592	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	Н .	Н	1
593	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	PhCH <sub>2</sub>	Н	Н	1
594	H	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	$Ph(CH_2)_2$	Н	Н	1
595	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	H	Ph	Н	Н	1
596	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	CH₃OCOCH₂	Н	Н	1
597	H	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	H	CH₃CO	Н	Н	1
598	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	H <sub>2</sub> NCO	Н	Н	1
599	H	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	Н	Н	٠1
600	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	2-Pyr	Н	Н	1
-601	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	3-Pyr	Н	Н	1
602	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	4-Pyr	Н	Н	1
603	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	2-Pyrm	Н	Н	1
604	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	Pyr-3-CH <sub>2</sub>	Н	Н	1
605	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	Pyr-4-CH <sub>2</sub>	Н	Н	1
606	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	Pyr-2-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Н	H	1
607	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	cPn .	Н	H	1
608	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	Н	1

609	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(5)	-	Н	1
610	) H	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	H(NH)C	Н	Н	1
611	. Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> (NH)C	Н	H	1
612	H	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	Ph(NH)C	Н	Н	1
613	В	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	1
614	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	$C_5H_8N$	Н	Н	1
615	5 Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	$C_6H_{10}N$	Н	Н	1
616	5 Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	C₄H <sub>6</sub> NS	Н	Н	1
617	' Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	CH <sub>3</sub>	Н	Н	1
618	3 H	l H	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	Н	Н	1
619	Н	H	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> )CH	Н	Н	1
620	) H	I H	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Н	Н	1
621	H	I H	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	PhCH <sub>2</sub>	Н	Н	1
622	2 H	I H	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Н	Н	1
623	3 H	H	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	Ph	Н	H	1
624	H	H	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	CH₃OCOCH₂	Н	H	1
625	5 H	H	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	CH₃CO	Н	Н	1
626	5 H	I H	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	H <sub>2</sub> NCO	Н	Н	1
627	7 H	I H	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	Н	Н	1
628	3 H	I H	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	2-Pyr	Н	Н	1
629	H	I H	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	3-Pyr	Н	Н	1
630	) H	H	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	4-Pyr	Н	Н	1
631	H	I H	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	H	2-Pyrm	Н	H	1
632	2 H	H	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	Pyr-3-CH <sub>2</sub>	Н	Н	1
633	3 H	I IH	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	Pyr-4-CH <sub>2</sub>	Н	Н	1
634	H	H	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	Pyr-2-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Н	Н	1
635	5 H	H	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	cPn	Н	Н	1
636	5 H	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	Н	1
. 637	7 H	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(5)	-	Н	1

WO 02/081448

638	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	H(NH)C	Н	Н	1
639	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> (NH)C	Н	Н	1
640	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	H	Ph(NH)C	Н	Н	1
641	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	$C_4H_6N$	Н	Н	1
642	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> N	Н	Н	1
643	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	$C_6H_{10}N$	Н	Н	1
644	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> NS	Н	Н	1
645	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	CH <sub>3</sub>	Н	H	1
646	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	Н	Н	1
647	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> )CH	Н	Н	1
648	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	Н	Н	1
649	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	PhCH <sub>2</sub>	Н	H	1
650	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	$Ph(CH_2)_2$	H ·	Н	1
651	Η.	Н	HOOC-MS	3-F	Н	Ph	Н	Н	1
652	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	CH <sub>3</sub> OCOCH <sub>2</sub>	Н	Н	1
653	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	CH₃CO	Н	Н	1
654	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	H <sub>2</sub> NCO	Н	Н	1
655	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	Н	Н	1
656	Н	Н	HOOC-MS	3-F	H	2-Pyr	Н	Н	1
657	Н	Н	HOOC-MS	3-F	H	3-Pyr	Н	Н	1
658	Н	Н	HOOC-MS	3-F	H	4-Pyr	Н	Н	1
659	Н	Н	HOOC-MS	3-F	H	2-Pyrm	Н	Н	1
660	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	Pyr-3-CH <sub>2</sub>	Н	Н	1
661	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	Pyr-4-CH <sub>2</sub>	Н	Н	1
662	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	Pyr-2-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Н	Н	1
663	Н	H	HOOC-MS	3-F	Н	cPn	Н	Н	1
664	Н	Н	HOOC-MS	3- <b>F</b>	Н	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	Н	1
665	Н	H	HOOC-MS	3-F	Н	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(5)	-	Н	1
666	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	H(NH)C	Н	Н	1

667	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> (NH)C	Н	Н	1
668	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	Ph(NH)C	Н	Н	1
669	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	1
670	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	$C_5H_8N$	Н	Н	1
671	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	$C_6H_{10}N$	Н	Н	1
672	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	C₄H <sub>6</sub> NS	Н	Н	1
673	Н	Н	HOOC-MS	3-Cl	Н	CH <sub>3</sub>	Н	Н	0
674	Н	Н	HOOC-MS	3-Cl	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	Н	Н	0
675	Н	Н	HOOC-MS	3-Cl	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> )CH	Н	Н	0
676	Н	Н	HOOC-MS	3-Cl	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Н	Н	0
677	Н	H	HOOC-MS	3-Cl	Н	PhCH <sub>2</sub>	Н	Н	0
678	Н	Н	HOOC-MS	3-Cl	Н	$Ph(CH_2)_2$	Н	Н	0
679	Н	Н	HOOC-MS	3-Cl	Н	Ph	Н	Н	0
680	Н	Н	HOOC-MS	3-C1	Н	CH₃OCOCH₂	Н	Н	0
681	Н	Н	HOOC-MS	3-Cl	Н	CH <sub>3</sub> CO	Н	Н	0
682	Н	Н	HOOC-MS	3-C1	Н	H <sub>2</sub> NCO .	Н	Н	0
683	Н	Н	HOOC-MS	3-Cl	Н	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	Н	Н	0
684	Н	Н	HOOC-MS	3-C1	Н	2-Pyr	Н	Н	0
685	Н	H	HOOC-MS	3-C1	Н	3-Руг	Н	Н	0
686	Н	Н	HOOC-MS	3-C1	Н	· 4-Pyr	Н	Н	0
687	Н	H	HOOC-MS	3-Cl	Н	2-Pyrm	Н	Н	0
688	Н	Н	HOOC-MS	3-Cl	Н	Pyr-3-CH <sub>2</sub>	Н	Н	0
689	Н	H	HOOC-MS	3-C1	Н	Pyr-4-CH <sub>2</sub>	Н	Н	0
690	Н	Н	HOOC-MS	3-Cl	Н	Pyr-2-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Н	Н	0
691	Н	H	HOOC-MS	3-Cl	Н	cPn	Н	Н	0
692	Н	Н	HOOC-MS	3-Cl	Н	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	Н	0
693	Н	H	HOOC-MS	3-Cl	Н	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(5)	-	Н	0
694	Н	Н	HOOC-MS	3-C1	Н	H(NH)C	Н	Н	0
695	Н	Н	HOOC-MS	3-C1	H	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> (NH)C	Н	Н	0

696	Н	Н	HOOC-MS	3-Cl	Н	Ph(NH)C	Н	Н	0
697	Н	Н	HOOC-MS	3-C1	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
698	Н	Н	HOOC-MS	3-Cl	Н	C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> N	Н	Н	0
699	Н	Н	HOOC-MS	3-Cl	Н	$C_6H_{10}N$	Н	Н	0
700	Н	Н	HOOC-MS	3-Cl	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> NS	Н	Н	0
701	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub>	Η .	Н	0
702	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	Н	Н	0
703	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> )CH	Н	Н	0
704	H	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	Н	0
705	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	PhCH <sub>2</sub>	Н	Н	0
706	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	н	$Ph(CH_2)_2$	Н	Н	0
707	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	Ph	Н	Н	0
708	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> OCOCH <sub>2</sub>	Н	Н	0
709	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	CH₃CO	Н	Н	0
710	Н	H	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	H <sub>2</sub> NCO	Н	Н	0
711	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	Н	Н	0
712	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	2-Pyr	Н	Н	0
713	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	3-Pyr	Н	Н	0
714	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	4-Pyr	Н	Н	0
715	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	2-Pyrm	H	Н	0
716	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	Pyr-3-CH <sub>2</sub>	Н	Н	0
717	Н	H	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	Pyr-4-CH <sub>2</sub>	Н	Н	0
718	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	Pyr-2-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	0
719	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	cPn	Н	Н	0
720	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	H	0
721	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(5)	-	Н	0
722	H	H	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	H(NH)C	Н	Н	.0
723	Н	H	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> (NH)C	Н	Н	0
724	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	Ph(NH)C	Н	Н	0

725	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	C₄H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
726	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	$C_5H_8N$	Н	Н	0
727	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	$C_6H_{10}N$	Н	Н	0
728	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	C₄H <sub>6</sub> NS	Н	Н	0
729	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	CH <sub>3</sub>	Н	Н	0
730	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	Н	H	0
731	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> )CH	Н	Н	0
732	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Н	Н	0
733	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	PhCH <sub>2</sub>	Н	Н	0
734	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	$Ph(CH_2)_2$	Н	Н	0
735	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	Ph	Н	Н	0
736	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	CH <sub>3</sub> OCOCH <sub>2</sub>	Н	Н	0
737	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	CH <sub>3</sub> CO	Н	Н	0
738	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	H <sub>2</sub> NCO	Н	Н	0
739	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	Н	Н	0
740	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	2-Pyr	Н	H	0
741	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	3-Pyr	Н	Н	0
742	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	4-Pyr	Н	H	0
743	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	2-Pyrm	Н	Н	0
744	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	Pyr-3-CH <sub>2</sub>	Н	Н	0
745	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	Pyr-4-CH <sub>2</sub>	Н	Н	0
746	Н	Н	HOOC-MS	Н	H	Pyr-2-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Н	Н	0
747	H	Н	HOOC-MS	Н	Н	cPn	Н	H	0
748	H	Н	HOOC-MS	Н	H	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	Н	0
<b>759</b>	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(5)	-	Н	0
<b>7</b> 50	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	H(NH)C	Н	H	0
751	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> (NH)C	Н	Н	0
752	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	Ph(NH)C	Н	H	0
753	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	C₄H <sub>6</sub> N	Н	Н	0

754	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	$C_5H_8N$	Н	Н	0
755	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	$C_6H_{10}N$	Н	Н	0
756	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> NS	Н	Н	0
757	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub>	Н	Н	0
758	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	Н	Н	0
759	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> )CH	Н	Н	0
760	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Н	Н	0
761	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	PhCH <sub>2</sub>	Н	Н	0
762	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Н	Н	0
763	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	Ph	Н	Н	0
764	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	CH₃OCOCH₂	Н	Н	0
765	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	CH₃CO	Н	Н	0
766	Н	H	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	H₂NCO	Н	Н	0
767	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	Н	Н	0
768	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	2-Pyr	Н	Н	0
769	Н	H	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	3-Pyr	Н	Н	0
770	·H	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	4-Pyr	Н	Н	0
771	Н	H	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	2-Pyrm	Н	Н	0
772	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	Pyr-3-CH <sub>2</sub>	Н	Н	0
773	H	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	Pyr-4-CH <sub>2</sub>	Н	Н	0
774	Н	H	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	Pyr-2-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Н	Н	0
775	H	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	cPn	Н	Н	0
716	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	Н	0
777	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(5)	-	Н	0
778	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	H(NH)C	H	Н	0
779	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> (NH)C	Н	Н	0
780	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	Ph(NH)C	Н	Н	0
781	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
782	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> N	Н	Н	0

50

783	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	$C_6H_{10}N$	Н	Н	0
784	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	C₄H <sub>6</sub> NS	Н	Н	0
785	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	CH <sub>3</sub>	Н	Н	0
786	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	Н	Н	0
787	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> )CH	Н	Н	0
788	H	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Н	Н	0
789	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	PhCH <sub>2</sub>	Н	Н	0
790	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	$Ph(CH_2)_2$	Н	Н	0
791	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	<b>H</b> .	Ph ·	Н	Н	0
792	H	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	CH <sub>3</sub> OCOCH <sub>2</sub>	Н	Н	0
793	H	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	H	CH₃CO	Н	Н	0
794	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	H	H <sub>2</sub> NCO	Н	Н	0
795	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	Н	Н	0
796	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	2-Pyr	Н	Н	0
797	Н	H	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	3-Pyr	Н	Н	0
798	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	4-Pyr	Н	Н	0
799	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	2-Pyrm	Н	Н	0
800	H	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	Pyr-3-CH <sub>2</sub>	Н ,	Н	0
801	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	Pyr-4-CH <sub>2</sub>	Н	H	0
802	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	Pyr-2-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Н	Н	0
803	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	cPn	Н	H	0
804	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	Н	0
805	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(5)	-	Н	0
806	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	H(NH)C	Н	Н	0
807	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> (NH)C	Н	Н	0
808	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	Ph(NH)C	Н	Н	0
809	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	C₄H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
810	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> N	Н	H	0
811	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	$C_6H_{10}N$	Н	Н	0

812	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	C₄H <sub>6</sub> NS	Н	Н	0
813	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	CH <sub>3</sub>	Н	Н	0
814	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	Н	Н	0
815	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> )CH	Н	Н	0
816	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Н	Н	0
817	H	Н	HOOC-MS	3-F	Н	PhCH <sub>2</sub>	Н	Н	0
818	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Н	Н	0
819	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	Ph	Н	Н	0
820	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	CH <sub>3</sub> OCOCH <sub>2</sub>	Н	Н	0
821	Н	Н	HOOC-MS	3-F	H	CH <sub>3</sub> CO	Н	Н	0
822	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	H <sub>2</sub> NCO	Н	Н	0
823	Н	Н	HOOC-MS	3-F	H	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	Н	Н	0
824	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	2-Руг	H	Н	0
825	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	3-Pyr	H	Н	0
826	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	4-Pyr	Н	Н	0
827	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	2-Pyrm	н .	Н	0
828	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	Pyr-3-CH <sub>2</sub>	Н	Н	0
829	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	Pyr-4-CH <sub>2</sub>	Н	Н	0
830	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	Pyr-2-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Н	Н	0
831	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	cPn	Н	Н	0
832	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	Н	0
833	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(5)	-	Н	0
834	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	H(NH)C	H.	Н	0
835	H	Н	HOOC-MS	3-F	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> (NH)C	Н	Н	0
836	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	Ph(NH)C	Н	Н	0
837	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
838	Н	Н	HOOC-MS	3- <b>F</b>	Н	C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> N	Н	Н	0
839	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	$C_6H_{10}N$	Н	Н	0
840	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	C₄H <sub>6</sub> NS	Н	Н	0

841	Н	Н	HOOC-MS	3-Cl	Н	CH <sub>3</sub>	Н	Н	2
842	Н	Н	HOOC-MS	3-C1	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	Н	Н	2
843	Н	Н	HOOC-MS	3-Cl	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> )CH	Н	Н	2
844	Н	Н	HOOC-MS	3-Cl	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Н	Н	2
845	Н	Н	HOOC-MS	3-Cl	Н	PhCH <sub>2</sub>	Н	Н	2
846	Н	Н	HOOC-MS	3-C1	Н	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Н	Н	2
847	Н	Н	HOOC-MS	3-C1	H	Ph	Н	Н	2
848	Н	Н	HOOC-MS	3-C1	H	CH <sub>3</sub> OCOCH <sub>2</sub>	Н	Н	2
849	Н	Н	HOOC-MS	3-Cl	Н	CH₃CO	Н	Н	2
850	Н	Н	HOOC-MS	3-C1	H	H₂NCO	Н	Н	2
851	Н	Н	HOOC-MS	3-Cl	Н	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	Н	Н	2
852	Н	Н	HOOC-MS	3-C1	Н	2-Pyr	Н	Н	2
853	Н	Н	HOOC-MS	3-Cl	Н	3-Pyr	Н	Н	2
854	Н	Н	HOOC-MS	3-C1	Н	4-Pyr	Н	Н	2
855	Н	Н	HOOC-MS	3-C1	Н	2-Pyrm	H .	Н	2
856	Н	Н	HOOC-MS	3-C1	Н	Pyr-3-CH <sub>2</sub>	Н	Н	2
857	Н	Н	HOOC-MS	3-C1	Н	Pyr-4-CH <sub>2</sub>	Н	Н	2
858	Н	Н	HOOC-MS	3-Cl	Н	Pyr-2-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Н	Н	2
859	Н	Н	HOOC-MS	3-Cl	·H	cPn	Н	Н	2
860	Н	Н	HOOC-MS	3-C1	Н	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	Н	2
861	Н	Н	HOOC-MS	3-Cl	Н	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(5)	-	Н	2
862	Н	Н	HOOC-MS	3-Cl	Н	H(NH)C	Н	Н	2
863	Н	Н	HOOC-MS	3-C1	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> (NH)C	Н	Н	2
864	Н	Н	HOOC-MS	3-C1	Н	Ph(NH)C	Н	Н	2
865	Н	Н	HOOC-MS	3-C1	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	2
866	Н	Н	HOOC-MS	3-Cl	Н	C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> N	Н	Н	2
867	Н	Н	HOOC-MS	3-C1	Н	C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> N	Н	Н	2
868	Н	Н	HOOC-MS	3-C1	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> NS	Н	Н	2
869	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub>	Н	Н	2

870	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	Н	Н	2
871	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> )CH	Н	Н	2
872	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Н	Н	2
873	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	PhCH <sub>2</sub>	Н	Н	2
874	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	$Ph(CH_2)_2$	Н	Н	2
875	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	Ph	Н	Н	2
876	H	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	CH₃OCOCH₂	Н	Н	2
877	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> CO	Н	Н	2
878	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	H <sub>2</sub> NCO	Н	Н	2
879	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	Н	Н	2
880	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	2-Pyr	Н	Н	2
881	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	3-Pyr	Н	Н	2
882	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	4-Pyr	Н	, <b>H</b>	2
883	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	2-Pyrm	Н	Н	2
884	H	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	Pyr-3-CH <sub>2</sub>	Н	Н	2
885	H	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	Pyr-4-CH <sub>2</sub>	Н	Н	2
886	H	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	Pyr-2-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Н	Н	2
887	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	cPn	Н	Н	2
888	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	Н	2
889	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(5)	-	Н	2
890	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	H(NH)C	Н	Н	2
891	Н	H	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> (NH)C	Н	Н	2
892	Н	H	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	Ph(NH)C	Н	Н	2
893	Н	H	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	H	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	2
894	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	H	C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> N	Н	Н	2
895	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	$C_6H_{10}N$	Н	Н	2
896	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> NS	Н	Н	2
897	Н	Н	HOOC-MS	Н	H	CH <sub>3</sub>	Н	Н	2
898	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	Н	Н	2

899	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> )CH	Н	Н	2
900	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Н	Н	2
901	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	PhCH <sub>2</sub>	Н	Н	2
902	Н	Н	HOOC-MS	Н.	Н	$Ph(CH_2)_2$	Н	Н	2
903	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	Ph	Н	Н	2
904	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	CH <sub>3</sub> OCOCH <sub>2</sub>	Н	Н	2
905	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	CH <sub>3</sub> CO	Н	Н	2
906	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	H <sub>2</sub> NCO	Н	Н	2
907	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	Н	Н	2
908	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	2-Pyr	Н	Н	2
909	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	3-Pyr	Н	Н	2
910	H	Н	HOOC-MS	Н	Н	4-Pyr	Н	Н	2
911	Н	H	HOOC-MS	Н	Н	2-Pyrm	Н	Н	2
912	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	Pyr-3-CH <sub>2</sub>	Н	Н	2
913	H	H	HOOC-MS	Н	Н	Pyr-4-CH <sub>2</sub>	Н	Н	2
914	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	Pyr-2-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Н	Н	2
915	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	cPn	Н	Н	2
916	Н	H	HOOC-MS	Н	Н	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	Н	2
917	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(5)	-	H.	2
918	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	H(NH)C	Н ,	Н	2
919	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> (NH)C	Н	Н	2
920	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	Ph(NH)C	Н	Н	2
921	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	C₄H <sub>6</sub> N	Н	Н	2
922	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> N	Н	Н	2
923	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	$C_6H_{10}N$	Н	Н	2
924	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	C₄H <sub>6</sub> NS	Н	Н	2
925	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub>	Н	Н	2
926	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	Н	Н	2
927	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> )CH	Н	Н	2

928	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Н	Н	2
929	Н	H	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	PhCH <sub>2</sub>	Н	Н	2
930	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Н	Н	2
931	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	Ph	Н	Н	2
932	Н .	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> OCOCH <sub>2</sub>	Н	Н	2
933	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	CH₃CO	Н	Н	2
934	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	H <sub>2</sub> NCO	Н	Н	2
935	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	Н	Н	2
936	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	2-Pyr	Н	Н	2
937	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	3-Pyr	Н	Н	2
938	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	4-Pyr	Н	Н	2
939	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	2-Pyrm	Н	Н	2
940	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	Pyr-3-CH <sub>2</sub>	Н	Н	2
941	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	Pyr-4-CH <sub>2</sub>	Н	Н	2
942	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	Pyr-2-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Н	Н	2
943	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	cPn	Н	Н	2
944	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	Н	2
945	Η.	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(5)	-	Н	2
946	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	H(NH)C	Н	H	2
947	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> (NH)C	Н	Н	2
948	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	Ph(NH)C	Н	Н	2
949	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	2
950	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> N	Н	Н	2
951	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	$C_6H_{10}N$	Н	Н	2
952	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> NS	Н	Н	2
953	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	CH <sub>3</sub>	Н	Н	2
954	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	Н	Н	2
955	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> )CH	Н	Н	2
956	H	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Н	H	2

957 958 959 960 961 962 963 964 965 966 967	H H H H H H	H H H H H H	HOOC-MS HOOC-MS HOOC-MS HOOC-MS HOOC-MS HOOC-MS HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO 3-H <sub>2</sub> NCO	н н н н н н	PhCH <sub>2</sub> Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph CH <sub>3</sub> OCOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> CO H <sub>2</sub> NCO CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> 2-Pyr 3-Pyr	н н н н н н	н н н н н н	2 2 2 2 2 2 2 2
959 960 961 962 963 964 965 966 967 968	н н н н н	н н н н н	HOOC-MS HOOC-MS HOOC-MS HOOC-MS HOOC-MS HOOC-MS	3-H2NCO 3-H2NCO 3-H2NCO 3-H2NCO 3-H2NCO 3-H2NCO 3-H2NCO	н н н н	Ph CH <sub>3</sub> OCOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> CO H <sub>2</sub> NCO CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> 2-Pyr	н н н н	н н н н	2 2 2 2 2
960 961 962 963 964 965 966 967 968	н н н н н	н н н н н	HOOC-MS HOOC-MS HOOC-MS HOOC-MS HOOC-MS	3-H2NCO 3-H2NCO 3-H2NCO 3-H2NCO 3-H2NCO 3-H2NCO	н н н н	CH <sub>3</sub> OCOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> CO H <sub>2</sub> NCO CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> 2-Pyr	н н н н	н н н н	2 2 2 2
961 962 963 964 965 966 967 968	н н н н н	н н н н	HOOC-MS HOOC-MS HOOC-MS HOOC-MS	3-H2NCO 3-H2NCO 3-H2NCO 3-H2NCO 3-H2NCO	н н н	CH <sub>3</sub> CO H <sub>2</sub> NCO CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> 2-Pyr	н н н	н н н	2 2 2
962 963 964 965 966 967 968	н н н н	н н н н	HOOC-MS HOOC-MS HOOC-MS HOOC-MS	3-H2NCO 3-H2NCO 3-H2NCO 3-H2NCO	н н н	H <sub>2</sub> NCO CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> 2-Pyr	н н н	н н н	2
963 964 965 966 967 968	н н н н	н н н	HOOC-MS HOOC-MS HOOC-MS	3-H2NCO 3-H2NCO 3-H2NCO	H H	СН <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> 2-Руг	H H	H H	2
<ul><li>964</li><li>965</li><li>966</li><li>967</li><li>968</li></ul>	н н н	н н н	HOOC-MS HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO 3-H <sub>2</sub> NCO	Н	2-Pyr	Н	Н	
965 966 967 968	Н Н Н	H H	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO		•			2
966 967 968	H H	Н	HOOC-MS	-	Н	2 Dree	Н	ដ	
967 968	Н			2 H NCO		3-Fy1		11	2
968		Н		3-H2NCO	Н	4-Pyr	Н	Н	2
	Н		HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	2-Pyrm	Н	Н	2
		Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	Pyr-3-CH <sub>2</sub>	Н	Н	2
969	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	Pyr-4-CH <sub>2</sub>	Н	Н	2
970	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	Pyr-2-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Н	Н	2
971	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	H	cPn	Н	Н	2
972	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	Н	2
973	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(5)	-	Н	2
974	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	H(NH)C	н .	Н	2
975	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> (NH)C	Н	Н	2
976	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	H	Ph(NH)C	Н	Н	2
977	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	2
978	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	H	$C_5H_8N$	Н	Н	2
979	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	$C_6H_{10}N$	Н	Н	2
980	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> NS	Н	Н	2
981	H	Н	HOOC-MS	3-F	Н	CH <sub>3</sub>	Н	Н	2
982	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	Н	Н	2
983	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> )CH	Н	Н	2
984	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Н	Н	2
985	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	PhCH <sub>2</sub>	Н	Н	2

986	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Н	Н	2
987	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	Ph	Н	Н	2
988	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	CH <sub>3</sub> OCOCH <sub>2</sub>	Н	Н	2
989	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	CH₃CO	Н	Н	2
990	Н	Н	HOOC-MS	3-F	H .	H <sub>2</sub> NCO	Н	Н	2
991	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	Н	Н	2
992	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	2-Pyr	Н	<b>. H</b>	2
993	Н	Н	HOOC-MS	3-F	H .	3-Pyr	Н	Н	2.
994	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	4-Pyr	Н	Н	2
995	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	2-Pyrm	Н	Н	2
996	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	Pyr-3-CH <sub>2</sub>	Н	Н	2
997	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	Pyr-4-CH <sub>2</sub>	Н	Н	2
998	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	Pyr-2-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Н	Н	2
999	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	cPn	Н	Н	2
1000	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	H	2
1001	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(5)	-	Н	2
1002	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	H(NH)C	Н	Н	2
1003	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> (NH)C	Н	Н	2
1004	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	Ph(NH)C	Н	Н	2
1005	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	H	2
1006	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> N	Н	H	2
1007	H	H	HOOC-MS	3-F	Н	$C_6H_{10}N$	Н	Н	2
1008	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> NS	Н	Н	2
1009	Н	Н	EtOOC-MS	3-C1	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	Н	1
1010	H	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	Н	1
1011	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	H	1
1012	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	H.	Н	1
1013	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	H	1
1014	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	Н	1

1015	Н	Н	EtOOC-MS	3-Cl	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	Н	0
1016	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	Н	0
1017	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	C <sub>3</sub> H₄NO	Н	Н	0
1018	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	C₃H₄NO	Н	Н	0
1019	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	C₃H₄NO	Н	Н	0
1020	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	C₃H₄NO	Н	Н	0
1021	Н	Н	EtOOC-MS	3-C1	Н	C₃H₄NO	Н	Н	2
1022	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	C₃H₄NO	Н	Н	2
1023	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	C₃H₄NO	Н	Н	2
1024	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	C₃H₄NO	Н	Н	2
1025	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	Н	2
1026	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	Н	2
1027	Н	Н	HOOC-MS	3-C1	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	Н	1
1028	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	Н	1
1029	Н	Н	HOOC-MS	H .	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	Н	1
1030	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	C₃H₄NO	Н	Н	1
1031	Н	H	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	H	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	Н	1
1032	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	Н	1
1033	Н	Н	HOOC-MS	3-Cl	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	Н	0
1034	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	Н	0
1035	Н	Н	HOOC-MS	Н	H	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	H	H	0
1036	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	Н	0
1037	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	Н	0
1038	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	C <sub>3</sub> H₄NO	Н	Н	0
1039	Н	Н	HOOC-MS	3-C1	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	Н	2
1040	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	Н	2
1041	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	Н	2
1042	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	Н	2
1043	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	Н	2

1044	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н .	C <sub>3</sub> H₄NO	Н	Н	2
1045	Н	Н	EtOOC-MS	3-Cl	Н	C <sub>5</sub> F <sub>4</sub> N	Н	Н	1
1046	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	C <sub>5</sub> F <sub>4</sub> N	Н	Н	1
1047	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	$C_5F_4N$	Н	Н	1
1048	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	C <sub>5</sub> F <sub>4</sub> N	H	Н	1
1049	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	C <sub>5</sub> F <sub>4</sub> N	Н	Н	1
1050	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	$C_5F_4N$	Н	Н	1
1051	Н	Н	EtOOC-MS	3-Cl	Н	$C_5F_4N$	Н	Н	0
1052	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	$C_5F_4N$	Н	Н	0
1053	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	$C_5F_4N$	Н	Н	0
1054	Н	H	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	C <sub>5</sub> F <sub>4</sub> N	Н	Н	0
1055	Н	H	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	C <sub>5</sub> F <sub>4</sub> N	Н	Н	0
1056	H	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	C <sub>5</sub> F <sub>4</sub> N	Н	Н	0
1057	Н	Н	EtOOC-MS	3-C1	Н	C <sub>5</sub> F <sub>4</sub> N	Н	H	2
1058	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	C <sub>5</sub> F <sub>4</sub> N	Н	Н	2
1059	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	C <sub>5</sub> F <sub>4</sub> N	Н	Н	2
1060	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	C <sub>5</sub> F <sub>4</sub> N	Н	H	2
1061	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	C <sub>5</sub> F <sub>4</sub> N	Н	Н	2
1062	H	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	C <sub>5</sub> F <sub>4</sub> N	Н	H	2
1063	Н	Н	HOOC-MS	3-C1	Н	C <sub>5</sub> F <sub>4</sub> N	H	Н	1
1064	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	C <sub>5</sub> F <sub>4</sub> N	Н	Н	1
1065	H ·	Н	HOOC-MS	Н	Н	C <sub>5</sub> F₄N	Н	Н	1
1066	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	C <sub>5</sub> F <sub>4</sub> N	Н	Н	1
1067	H	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	C <sub>5</sub> F <sub>4</sub> N	Н	H	1
1068	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	C <sub>5</sub> F <sub>4</sub> N	Н	Н	1
1069	Η.	Н	HOOC-MS	3-Cl	Н	C <sub>5</sub> F <sub>4</sub> N	Н	Н	0
1070	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	C <sub>5</sub> F <sub>4</sub> N	Н	Н	0
1071	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	C <sub>5</sub> F <sub>4</sub> N	Н	H	0
1072	Н	H	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	C <sub>5</sub> F <sub>4</sub> N	Н	Н	0

1073	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	$C_5F_4N$	Н	Н	0
1074	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	$C_5F_4N$	Н	Н	0
1075	Н	Н	HOOC-MS	3-C1	Н	$C_5F_4N$	Н	Н	2
1076	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	$C_5F_4N$	Н	Н	2
1077	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	$C_5F_4N$	Н	Н	2
1078	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	$C_5F_4N$	Н	Н	2
1079	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	$C_5F_4N$	Н	Н	2
1080	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	$C_5F_4N$	Н	Н	2
1081	Н	Н	EtOOC-MS	3-C1	Н	H(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> N)C	Н	Н	1
1082	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	H(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> N)C	H ·	Н	1
1083	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	H(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> N)C	Н	Н	1
1084	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	H(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> N)C	Н	Н	1
1085	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	H(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> N)C	Н	Н	1
1086	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	H(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> N)C	Н	Н	1
1087	Н	Н	EtOOC-MS	3-C1	Н	H(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> N)C	Н	Н	0
1088	Н	H	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	H(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> N)C	Н	Н	0
1089	Н	H	EtOOC-MS	Н	Н	H(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> N)C	Н	Н	0
1090	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	H(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> N)C	Н	Н	0
1091	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	H	H(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> N)C	Н	Н	0
1092	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	H(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> N)C	Н	Н	0
1093	Ή	Н	EtOOC-MS	3-C1	H	H(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> N)C	Н	Н	2
1094	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	H(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> N)C	Н	H	2
1095	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	H(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> N)C	Н	Н	2
1096	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	H(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> N)C	Н	Н	2
1097	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	H(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> N)C	Н	Н	2
1098	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	H(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> N)C	Н	Н	2
1099	Н	Н	HOOC-MS	3-Cl	Н	H(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> N)C	Н	Н	1
1100	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	H(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> N)C	Н	Н	1
1101	H	Н	HOOC-MS	Н	Н	H(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> N)C	Н	H	1

1102	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	H(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> N)C	Н	Н	1
1103	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	H(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> N)C	Н	Н	1
1104	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	H(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> N)C	Н	Н	1
1105	Н	Н	HOOC-MS	3-C1	Н	H(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> N)C	Н	Н	0
1106	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	H(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> N)C	Н	Н	0
1107	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	H(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> N)C	Н	Н	0
1108	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	H(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> N)C	Н	Н	0
1109	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	H(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> N)C	Н	Н	0
1110	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	H(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> N)C	Н	Н	0
1111	Н	Н	HOOC-MS	3-C1	Н	H(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> N)C	Н	Н	2
1112	H <sub>.</sub>	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	H(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> N)C	Н	Н	2
1113	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	H(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> N)C	Н	Н	2
1114	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	H(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> N)C	Н	Н	2
1115	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	H	H(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> N)C .	Н	H	2
1116	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	H(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> N)C	Н	H	2
1117	Н	Н	EtOOC-MS	3-C1	Н	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-	1
1118	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-	1
1119	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-	1
1120	H	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-	1
1121	H	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-	1
1122	H	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-	1
1123	Н	Н	EtOOC-MS	3-C1	Н	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-	0
1124	Н	H	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-	0
1125	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-	0
1126	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-	0
1127	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-	0
1128	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-	0
1129	Н	H	EtOOC-MS	3-C1	Н	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-	2
1130	H	H	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-	2

1131	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-	2
1132	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-	2
1133	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-	2
1134	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-	2
1135	Н	Н	HOOC-MS	3-C1	Н	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-	1
1136	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-	1
1137	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-	1
1138	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-	1
1139	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-	1
1140	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-	1
1141	Н	Н	HOOC-MS	3-C1	Н	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-	0
1142	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-	0
1143	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	~	0
1144	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-	0
1145	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-	0
1146	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-	0
1147	Н	Н	HOOC-MS	3-C1	Н	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-	2
1148	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-	2
1149	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-	2
1150	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	<b>-</b> ·	2
1151	Н	H	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	H	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-	2
1152	Н	Н	HOOC-MS	3-F	H	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-	2
1153	Н	Н	EtOOC-MS	3-C1	Н	$C_8H_{14}N$	Н	Н	1
1154	Н	Н	EtOOC-MS.	3-CH <sub>3</sub>	H	$C_8H_{14}N$	Н	Н	1
1155	Н	H	EtOOC-MS	Н	Н	$C_8H_{14}N$	Н	Н	1
1156	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	$C_8H_{14}N$	Н	Н	1
1157	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	$C_8H_{14}N$	Н	Н	1
1158	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	H	$C_8H_{14}N$	Н	Н	1
1159	H	Н	EtOOC-MS	3-C1	Н	C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> N	Н	Н	0

WO 02/081448

1160	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	$C_8H_{14}N$	Н	Н	0
1161	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	$C_8H_{14}N$	Н	Н	0
1162	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	$C_8H_{14}N$	Н	Н	0
1163	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	$C_8H_{14}N$	Н	Н	0
1164	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	$C_8H_{14}N$	Н	Н	0
1165	Н	Н	EtOOC-MS	3-C1	Н	$C_8H_{14}N$	Н	Н	2
1166	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	$C_8H_{14}N$	Н	Н	2
1167	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	$C_8H_{14}N$	Н	Н	2
1168	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	$C_8H_{14}N$	Н	Н	2
1169	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	$C_8H_{14}N$	<b>H</b> .	Н	2
1170	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> N	Н	Н	2
1171	Н	Н	HOOC-MS	3-Cl	Н	$C_8H_{14}N$	Н	Н	1
1172	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	H	$C_8H_{14}N$	Н	Н	1
1173	H	Н	HOOC-MS	Н	Н	$C_8H_{14}N$	Н	Н	1
1174	H	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	$C_8H_{14}N$	Н	H	1
1175	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	$C_8H_{14}N$	Н	Н	1
1176	H	Н	HOOC-MS	3-F	Н	$C_8H_{14}N$	Н	Н	1
1177	Н	Н	HOOC-MS	3-C1	Н	$C_8H_{14}N$	H ,	H	0
1178	Н	H	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	$C_8H_{14}N$	Н	Н	0
1179	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> N	Н	H	0
1180	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	$C_8H_{14}N$	Н	H	0
1181	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	H	C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> N	Н	Н	0
1182	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> N	Н	Н	0
1183	Н	Н	HOOC-MS	3-C1	Н	$C_8H_{14}N$	Н	Н	2
1184	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	$C_8H_{14}N$	Н	H	<b>2</b> .
1185	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> N	Н	Н	2
1186	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	$C_8H_{14}N$	H	Н	2
1187	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	H	C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> N	Н	Н	2
1188	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> N	Н	Н	2

1189	Н	Н	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	Н	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	Н	0
1190	Н	Н	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-F	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	Н	0
1191	Н	.Η.	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-Cl	Н	C <sub>3</sub> H₄NO	Н	Н	0
1192	Н	Н	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-CH <sub>3</sub>	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	Н	0
1193	Н	Н	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-CF <sub>3</sub>	Н	C <sub>3</sub> H₄NO	Н	Н	0
1194	Н	Н	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	C <sub>3</sub> H₄NO	Н	Н	0
1195	Н	F	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	Н	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	Н	0
1196	Н	F	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-F	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	Н	0
1197	Н	F	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-Cl	Н	C <sub>3</sub> H₄NO	Н	Н	0
1198	Н	F	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-CH <sub>3</sub>	Н	C₃H₄NO	Н	Н	0
1199	Н	F	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-CF <sub>3</sub>	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	Н	0
1200	Н	F	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	Н	0
1201	Н	Н	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	Н	Н	C₃H₄NO	Н	Н	1
1202	Н	Н	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	2-F	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	Н	1
1203	Н	Н	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	2-Cl	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	Н	1
1204	Н	Н	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	2-CH <sub>3</sub>	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	Н	1
1205	Н	Н	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	2-CF <sub>3</sub>	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	H	Н	1
1206	Н	Н	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	2-H <sub>2</sub> NCO	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	Н	1
1207	Н	Н	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-F	Н	C₃H₄NO	Н	Н	1
1208	Н	Н	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-C1	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	Н	1
1209	Н	Н	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-CH <sub>3</sub>	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	Н	1
1210	Н	Н	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-CF <sub>3</sub>	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	Н	1
1211	Н	Н	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	H	1
1212	Н	F	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	Н	Н	C₃H₄NO	Н	Н	1
1213	Н	F	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-F	Н	C₃H₄NO	Н	Н	1
1214	Н	F	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-C1	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	H	1
1215	Н	F	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-CH <sub>3</sub>	Н	C₃H₄NO	Н	Н	1
1216	Н	F	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-CF <sub>3</sub>	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	Н	1
1217	Н	F	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	Н	1
									•

1218	Н	Н	EtSO <sub>2</sub>	Н	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	Н	0
1219	Н	Н	EtSO <sub>2</sub>	3-F	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	H	0
1220	Н	Н	EtSO <sub>2</sub>	3-Cl	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	H	0
1221	Н	Н	EtSO <sub>2</sub>	3-CH <sub>3</sub>	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	Н	0
1222	Н	Н	EtSO <sub>2</sub>	3-CF <sub>3</sub>	Н	C₃H₄NO	Н	Н	0
1223	Н	Н	EtSO <sub>2</sub>	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	C₃H₄NO	Н	Н	0
1224	Н	F	EtSO <sub>2</sub>	Н	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	Н	0
1225	Н	F	EtSO <sub>2</sub>	3-F	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	Н	0
1226	Н	F	EtSO <sub>2</sub>	3-C1	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	Н	0
1227	Н	F	EtSO <sub>2</sub>	3-CH <sub>3</sub>	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	Н	0
1228	Н	F	EtSO <sub>2</sub>	3-CF <sub>3</sub>	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	Н	0
1229	Н	F	EtSO <sub>2</sub>	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н .	Н	0
1230	Н	Н	EtSO <sub>2</sub>	Н	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	Н	1
1231	Н	Н	EtSO <sub>2</sub>	2-F	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	Н	1
1232	Н	Н	EtSO <sub>2</sub>	2-C1	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	H	1
1233	H	Н	EtSO <sub>2</sub>	2-CH <sub>3</sub>	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	Н	1
1234	Н	Н	EtSO <sub>2</sub>	2-CF <sub>3</sub>	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	Н	1
1235	Н	Н	EtSO <sub>2</sub>	2-H <sub>2</sub> NCO	Н	C₃H₄NO	Н	H	1
1236	Н	Н	EtSO <sub>2</sub>	3-F	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	Н	1
1237	Н	Н	EtSO <sub>2</sub>	3-C1	Η·	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	H	1
1238	Н	H	EtSO <sub>2</sub>	3-CH <sub>3</sub>	Н	C₃H₄NO	Н	Н	1
1239	Н	H	EtSO <sub>2</sub>	3-CF <sub>3</sub>	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	H	1
1240	Н	Н	EtSO <sub>2</sub>	3-H <sub>2</sub> NCO	H	C <sub>3</sub> H₄NO	Н	Н	1
1241	Н	F	EtSO <sub>2</sub>	Н	H	C <sub>3</sub> H₄NO	Н	H	1
1242	Н	F	EtSO <sub>2</sub>	3-F	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	Н	1
1243	Н	F	EtSO <sub>2</sub>	3-C1	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	Н	1
1244	Н	F	EtSO <sub>2</sub>	3-CH <sub>3</sub>	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	Н	1
1245	Н	F	EtSO <sub>2</sub>	3-CF <sub>3</sub>	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	Н	1
1246	Н	F	EtSO <sub>2</sub>	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO	Н	H	1

1247	Н	Н	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	Н	Н	C₃H₄NS	Н	Н	0
1248	Н	Н	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-F	Н	C₃H₄NS	Н	Н	0
1249	Н	Н	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-Cl	Н	C₃H₄NS	Н	Н	0
1250	Н	Н	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-CH <sub>3</sub>	Н	C₃H₄NS	Н	Н	0
1251	Н	Н	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-CF <sub>3</sub>	Н	C₃H₄NS	Н	Н	0
1252	Н	Н	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	Н	0
1253	Н	F	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	Н	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	Н	0
1254	Н	F	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-F	Н	C₃H₄NS	Н	Н	0
1255	Н	F	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-C1	Н	C <sub>3</sub> H₄NS	Н	Н	0
1256	Н	F	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-CH <sub>3</sub>	Н	C₃H₄NS	Н	Н	0
1257	Н	F	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-CF <sub>3</sub>	Н	C₃H₄NS	Н	Н	0
1258	Н	F	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	C₃H₄NS	Н	Н	0
1259	Н	Н	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	Н	Н	C₃H₄NS	Н	Н	1
1260	H	Н	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	2-F	Н	C₃H₄NS	Н	Н	1
1261	H	H	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	2-C1	Н	C₃H₄NS	Н	Н	1
1262	Н	Н	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	2-CH <sub>3</sub>	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	Н	1
1263	Н	Н	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	2-CF <sub>3</sub>	Н	C₃H₄NS	Н	Н	1
1264	Н	Н	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	2-H <sub>2</sub> NCO	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	Н	1
1265	Н	H	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-F	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	Н	1
1266	Н	Н	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-Cl	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	$\mathbf{H}_{-}$	1
1267	Н	Н	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-CH <sub>3</sub>	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	Н	1
1268	Н	Н	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-CF <sub>3</sub>	H	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	Н	1
1269	Н	Н	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	Н	1
1270	Н	F	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	Н	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	Н	1
1271	H	F	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-F	Н	C₃H₄NS	Н	Н	1
1272	Н	F	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-C1	Н	C₃H₄NS	Н	Н	1
1273	Н	F	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-CH <sub>3</sub>	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	Н	1
1274	Н	F	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-CF <sub>3</sub>	H	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	Н	1
1275	Н	F	$H_3CSO_2$	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	$C_3H_4NS$	Н	Н	1

1276	Н	Н	EtSO <sub>2</sub>	Н	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	Н	0
1277	Н	Н	EtSO <sub>2</sub>	3-F	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	Н	0
1278	Н	Н	EtSO <sub>2</sub>	3-C1	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	Н	0
1279	Н	Н	EtSO <sub>2</sub>	3-CH <sub>3</sub>	Н	C₃H₄NS	Н	Н	0
1280	Н	Н	EtSO <sub>2</sub>	3-CF <sub>3</sub>	Н	C₃H₄NS	Н	Н	0
1281	·H·	Н	EtSO <sub>2</sub>	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	C₃H₄NS	Н	H	0
1282	Н	F	EtSO <sub>2</sub>	Н	Н	C₃H₄NS	Н	Н	0
1283	Н	F	EtSO <sub>2</sub>	3-F	Н	C₃H₄NS	H	Н	0
1284	Н	F	EtSO <sub>2</sub>	3-Cl	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	H	Н	0
1285	Н	F	EtSO <sub>2</sub>	3-CH <sub>3</sub>	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	Н	0
1286	Н	F	EtSO <sub>2</sub>	3-CF <sub>3</sub>	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	Н	0
1287	H	F	EtSO <sub>2</sub>	3-H <sub>2</sub> NCO	H	C₃H₄NS	Н	Н	0
1288	Н	Н	EtSO <sub>2</sub>	Н	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	Н	1
1289	Н	Н	EtSO <sub>2</sub>	2-F	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	Н	1
1290	Н	Н	EtSO <sub>2</sub>	2-Cl	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	Н	1
1291	Н	Н	EtSO <sub>2</sub>	2-CH <sub>3</sub>	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	Н	1
1292	Н	Н	EtSO <sub>2</sub>	2-CF <sub>3</sub>	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	Н	1
1293	Н	Н	EtSO <sub>2</sub>	2-H <sub>2</sub> NCO	Н	C₃H₄NS	Н	Н	1
1294	H	Н	EtSO <sub>2</sub>	3-F	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	H	1
1295	Н	Н	· EtSO <sub>2</sub>	3-Cl	Н	C <sub>3</sub> H₄NS	Н	H	1
1296	H	H	EtSO <sub>2</sub>	3-CH <sub>3</sub>	Н	C₃H₄NS	Н	H	1
1297	H	Н	EtSO <sub>2</sub>	3-CF <sub>3</sub>	Н	C₃H₄NS	Н	Н	1
1298	Н	H	EtSO <sub>2</sub>	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	Н	1
1299	Н	F	EtSO <sub>2</sub>	Н	Н	C₃H₄NS	Н	Н	1
1300	Н	F	EtSO <sub>2</sub>	3- <b>F</b>	Н	C₃H₄NS	Н	Н	1
1301	Н	F	EtSO <sub>2</sub>	3-Cl	Н	C <sub>3</sub> H₄NS	Н	Н	1
1302	Н	F	EtSO <sub>2</sub>	3-CH <sub>3</sub>	Н	C₃H₄NS	Н	Н	1
1303	Н	F	EtSO <sub>2</sub>	3-CF <sub>3</sub>	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	Н	1
1304	Н	F	EtSO <sub>2</sub>	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	Н	1

	1305	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	Н	0
	1306	Н	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	Н	0
	1307	Н	Н	EtOOC-MS	3-Cl	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	Н	0
	1308	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	Н	0
	1309	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	Н	0
	1310	Н	Н	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	Н	0
	1311	Н	F	EtOOC-MS	Н	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	Н	0
	1312	Н	F	EtOOC-MS	3-F	Н	C₃H₄NS	Н	Н	0
	1313	Н	F	EtOOC-MS	3-Cl	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	Н	0
	1314	Н	F	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	C₃H₄NS	Н	Н	0
	1315	Н	F	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	C₃H₄NS	Н	Н	0
	1316	Н	F	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	Н	0
	1317	Н	Н	EtOOC-MS	Н	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	H	1
	1318	Н	Н	EtOOC-MS	2-F	Н	C₃H₄NS	Н	Н	1
	1319	Н	Н	EtOOC-MS	2-Cl	Н	C₃H₄NS	Н	Н	1
	1320	Н	H	EtOOC-MS	2-CH <sub>3</sub>	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	Н	1
	1321	Н	H	EtOOC-MS	2-CF <sub>3</sub>	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	Н	1
	1322	H	Н	EtOOC-MS	2-H <sub>2</sub> NCO	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	Н	1
	1323	H	Н	EtOOC-MS	3-F	Н	C₃H₄NS	Н	Н	1
•	1324	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	Н	C₃H₄NS	Н	Н	1
	1325	Н	Н	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	C₃H₄NS	Н	Н	1
	1326	Н	Н	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	C₃H₄NS	Н	Н	1
	1327	Н	Н	EtOOC-MS	3-H₂NCO	H	C <sub>3</sub> H₄NS	Н	Н	1
	1328	Н	F	EtOOC-MS	Н	Н	C <sub>3</sub> H₄NS	Н	Н	1
	1329	H	F	EtOOC-MS	3-F	Н	C₃H₄NS	Н	Н	1
	1330	Н	F	EtOOC-MS	3-Cl	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	Н	1
	1331	Н	F	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	Н	1
	1332	H	F	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	Н	1
	1333	H	F	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	H	C₃H₄NS	Н	Н	1

1334	Н	Н	HOOC-MS	Н	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	Н	0
1335	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	Н	0
1336	Н	Н	HOOC-MS	3-Cl	Н	C₃H₄NS	Н	Н	0
1337	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	C₃H₄NS	Н	Н	0
1338	Н	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	C₃H₄NS	Н	Н	0
1339	Н	Н	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	C₃H₄NS	Н	Н	0
1340	Н	F	HOOC-MS	Н	Н	C₃H₄NS	Н	Н	0
1341	Н	F	HOOC-MS	3-F	Н	C₃H₄NS	Н	Н	0
1342	Н	F	HOOC-MS	3-Cl	Н	C₃H₄NS	Н	Н	0
1343	Н	F	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	C₃H₄NS	Н	H	0
1344	Н	F	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Η.	C₃H₄NS	Н	Н	0
1345	Н	F	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	<b>H</b> :	C₃H₄NS	Н	Н	0
1346	Н	Н	HOOC-MS	Н	<b>H</b> :	C₃H₄NS	Н	Н	1
1347	Н	Н	HOOC-MS	2- <b>F</b>	H .	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	Н	1
1348	Н	Н	HOOC-MS	2-C1	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	Н	1
1349	Н	Н	HOOC-MS	2-CH <sub>3</sub>	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	Н	1
1350	Н	H	HOOC-MS	2-CF <sub>3</sub>	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	Н	1
1351	Н	Н	HOOC-MS	2-H <sub>2</sub> NCO	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	Н	1
1352	Н	Н	HOOC-MS	3-F	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	H	1
1353	Н	Н	HOOC-MS	3-Cl	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	H	1
1354	Н	Н	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	Н	1
1355	H	Н	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	H	1
1356	Н	H	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	.C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	Н	1
1357	Н	F	HOOC-MS	Н	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	Н	1
1358	Н	F	HOOC-MS	3-F	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	Н	1
1359	Н	F	HOOC-MS	3-C1	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	Н	1
1360	Н	F	HOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	Н	1
1361	Н	F	HOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	Н	1
1362	Н	F	HOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NS	Н	Н	1

1363	Н	Н	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	Н	Н	$C_4H_6N$	Н	Н	0
1364	Н	Н	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	2-F	H·	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
1365	Н	Н	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	2-Cl	Н	$C_4H_6N$	Н	, <b>H</b>	0
1366	Н	Н	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	2-CH <sub>3</sub>	Н	$C_4H_6N$	Н	Н	0
1367	Н	Н	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	2-CF <sub>3</sub>	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
1368	Н	Н	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	2-H <sub>2</sub> NCO	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
1369	Н	Н	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-F	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	H	Н	0
1370	Н	Н	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-Cl	Н	C₄H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
1371	Н	Н	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-CH <sub>3</sub>	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
1372	H	Н	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-CF <sub>3</sub>	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
1373	Н	Н	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	H	0
1374	Н	Н	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	Н	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	1
1375	Н	Н	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	2-F	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	1
1376	H	Н	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	2-Cl	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	1
1377	Н	Н	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	2-CH <sub>3</sub>	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	H	1
1378	H	Н	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	2-CF <sub>3</sub>	H	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	H	Н	1
1379	H	Н	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	2-H <sub>2</sub> NCO	Н	C₄H <sub>6</sub> N	Н	Н	1
1380	H	Н	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-F	Н	C₄H <sub>6</sub> N	Н	Н	1
1381	Н	Н	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-C1	Н	C₄H <sub>6</sub> N	Н	H	1
1382	Н	H	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-CH <sub>3</sub>	Н	C₄H <sub>6</sub> N	Н	Н	1
1383	Н	Н	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-CF <sub>3</sub>	H	C₄H <sub>6</sub> N	Н	Н	1
1384	Н	Н	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-H₂NCO	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	1
1385	Н	Н	EtSO <sub>2</sub>	Н	Н	C₄H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
1386	Н	Н	EtSO <sub>2</sub>	2-F	Н	C₄H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
1387	Н	Н	EtSO <sub>2</sub>	2-Cl	Н	C₄H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
1388	Н	Н	EtSO <sub>2</sub>	2-CH <sub>3</sub>	H	C₄H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
1389	Н	Н	EtSO <sub>2</sub>	2-CF <sub>3</sub>	Н	C₄H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
1390	Н	Н	EtSO <sub>2</sub>	2-H <sub>2</sub> NCO	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
1391	Н	H	EtSO <sub>2</sub>	3-F	H	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	0

1392	Н	Н	EtSO <sub>2</sub>	3-Cl .	Н	C₄H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
1393	Н	Н	EtSO <sub>2</sub>	3-CH <sub>3</sub>	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
1394	Н	Н	EtSO <sub>2</sub>	3-CF <sub>3</sub>	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
1395	Н	Н	EtSO <sub>2</sub>	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
1396	Н	Н	EtSO <sub>2</sub>	Н	H	C₄H <sub>6</sub> N	Н	Н	1
1397	Н	Н	EtSO <sub>2</sub>	2-F	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	1
1398	Н	Н	EtSO <sub>2</sub>	2-Cl	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	H	1
1399	Н	Н	EtSO <sub>2</sub>	2-CH <sub>3</sub>	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	1
1400	Н	Н	EtSO <sub>2</sub>	2-CF <sub>3</sub>	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	1
1401	Н	Н	EtSO <sub>2</sub>	2-H <sub>2</sub> NCO	H·	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	1
1402	Н	Н	EtSO <sub>2</sub>	3-F	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	1
1403	Н	H	EtSO <sub>2</sub>	3-C1	H	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	1
1404	Н	Н	EtSO <sub>2</sub>	3-CH <sub>3</sub>	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	H	1
1405	Н	Н	EtSO <sub>2</sub>	3-CF <sub>3</sub>	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	1
1406	H	Н	EtSO <sub>2</sub>	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	1
1407	Н	F	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	Н	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
1408	Н	F	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	2-F	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
1409	Н	F	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	2-Cl	Н	C₄H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
1410	Н	F	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	2-CH <sub>3</sub>	Н	C₄H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
1411	Н	F	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	2-CF <sub>3</sub>	Н	C₄H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
1412	Н	F	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	2-H <sub>2</sub> NCO	Н	C₄H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
1413	Н	F	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-F	Н	C₄H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
1414	Н	F	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-C1	Н	C₄H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
1415	H	F	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-CH <sub>3</sub>	Н	C₄H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
1416	Н	F	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-CF <sub>3</sub>	Н	C₄H <sub>6</sub> N	Н	H	0
1417	Н	F	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	C₄H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
1418	Н	F	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	Н	Н	C₄H <sub>6</sub> N	Н	Н	1
1419	Н	F	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	2-F	Н	C₄H <sub>6</sub> N	Н	Н	1
1420	Н	F	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	2-Cl	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	1

1421	Н	F	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	2-CH <sub>3</sub>	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	H	1
1422	Н	F	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	2-CF <sub>3</sub>	Н	C₄H <sub>6</sub> N	Н	Н	1
1423	Н	F	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	2-H <sub>2</sub> NCO	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	1
1424	Н	F	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-F	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	1
1425	Н	F	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-Cl	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	1
1426	Н	F	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-CH <sub>3</sub>	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	1
1427	Н	F	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-CF <sub>3</sub>	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	1
1428	Н	F	H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub>	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	C₄H <sub>6</sub> N	Н	Н	1
1429	Н	F	EtSO <sub>2</sub>	Н	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
1430	Н	F	EtSO <sub>2</sub>	2-F	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
1431	Н	F	EtSO <sub>2</sub>	2-C1	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
1432	Н	F	EtSO <sub>2</sub>	2-CH <sub>3</sub>	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
1433	Н	F	EtSO <sub>2</sub>	2-CF <sub>3</sub>	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
1434	Н	F	EtSO <sub>2</sub>	2-H <sub>2</sub> NCO	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
1435	Н	F	EtSO <sub>2</sub>	3-F	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
1436	Н	F	EtSO <sub>2</sub>	3-Cl	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
1437	Н	F	EtSO <sub>2</sub>	3-CH <sub>3</sub>	Н	$C_4H_6N$	Н	Н	0
1438	H	F	EtSO <sub>2</sub>	3-CF <sub>3</sub>	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
1439	H	F	EtSO <sub>2</sub>	3-H <sub>2</sub> NCO	H	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
1440	H	F	EtSO <sub>2</sub>	Н	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	1
1441	Н	F	EtSO <sub>2</sub>	2-F	Н	C₄H <sub>6</sub> N	Н	Н	1
1442	H	F	EtSO <sub>2</sub>	2-Cl	Н	C₄H <sub>6</sub> N	Н	Н	1
1443	Н	F	EtSO <sub>2</sub>	2-CH <sub>3</sub>	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	1
1444	H	F	EtSO <sub>2</sub>	2-CF <sub>3</sub>	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	1
1445	H	F	EtSO <sub>2</sub>	2-H <sub>2</sub> NCO	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	1
1446	Н	F	EtSO <sub>2</sub>	3-F	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	1
1447	Н	F	EtSO <sub>2</sub>	3-Cl	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	1
1448	Н	F	EtSO <sub>2</sub>	3-CH <sub>3</sub>	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	1
1449	Н	F	EtSO <sub>2</sub>	3-CF <sub>3</sub>	Н	C₄H <sub>6</sub> N	Н	Н	1

1450	Н	F	EtSO <sub>2</sub>	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	C₄H <sub>6</sub> N	Н	Н	1
1451	Н	F	EtOOC-MS	Н	Н	C₄H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
1452	Н	F	EtOOC-MS	2-F	Н	C₄H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
1453	Н	F	EtOOC-MS	2-Cl	Н	C₄H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
1454	Н	F	EtOOC-MS	2-CH <sub>3</sub>	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
1455	Н	F	EtOOC-MS	2-CF <sub>3</sub>	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
1456	Н	F	EtOOC-MS	2-H <sub>2</sub> NCO	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
1457	Н	F	EtOOC-MS	3-F	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	H	0
1458	Н	F	EtOOC-MS	3-Cl	Н	C₄H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
1459	Н	F	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
1460	Н	F	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub> ,	Н	C₄H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
1461	Н	F	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
1462	Н	F	EtOOC-MS	Н	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	1
1463	Н	F	EtOOC-MS	2-F	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	1
1464	Н	F	EtOOC-MS	2-Cl	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	1
1465	Н	F	EtOOC-MS	2-CH <sub>3</sub>	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	1
1466	Н	F	EtOOC-MS	2-CF <sub>3</sub>	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	1
1467	Н	F	EtOOC-MS	2-H <sub>2</sub> NCO	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	1
1468	Н	F	EtOOC-MS	3-F	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	H	Н	1
1469	Н	F	EtOOC-MS	3-Cl	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	1.
1470	Н	F	EtOOC-MS	3-CH <sub>3</sub>	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	1
1471	Н	F	EtOOC-MS	3-CF <sub>3</sub>	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	1
1472	Н	F	EtOOC-MS	3-H <sub>2</sub> NCO	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	1
1473	Н	F	HOOC-MS	Н	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
1474	Н	F	HOOC-MS	2-F	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
1475	Н	F	HOOC-MS	2-Cl	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
1476	Н	F	HOOC-MS	2-CH <sub>3</sub>	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
1477	Н	F	HOOC-MS	2-CF <sub>3</sub>	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н	Н	0
1478	Н	F	HOOC-MS	2-H <sub>2</sub> NCO	Н	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N	Н .	Н	o

74

PCT/JP02/03355

WO 02/081448

上記例示化合物のうち、好適な化合物としては、14 (実施例 27)、21 (実施例 41)、22 (実施例 47)、23 (実施例 49)、25 (実施例 53)、26 (実施例 55)、53 (実施例 65)、54 (実施例 67)、81 (実施例 59)、82 (実施例 61)、85 (実施例 45)、109 (実施例 77)、110 (実施例 79)、137 (実施例 71)、138 (実施例 73)、507 (実施例 6)、518 (実施例 28)、523 (実施例 38)、525 (実施例 42)、526 (実施例 48)、527 (実施例 50)、529 (実施例 54)、530 (実施例 56)、557 (実施例 66)、558 (実施例 68)、585 (実施例 60)、586 (実施例 62)、589 (実施例 46)、613 (実施例 78)、614 (実施例 80)、641 (実施例 72)、642 (実施例 74)、1027 (実施例 89)、1029 (実施例 94)、1081 (実施例 86)及び 1099 (実施例 87)を挙げることができ、特に好適な化合物としては、

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号14、実施例27)、

N-[3-(3-r=3)/7 = N-(E)-r=0] = N-[3-0] U-4-(1-r=0) U-4-(1-r=0)

N-[3-(3-r)] N-[3-r] N-[3-r]

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号25、実施例53)、

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ]-3-メチルフェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号53、実施例65)、

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]-3-トリフルオロメチルフェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号109、実施例77)、

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号 5 1 8、実施例 2 8)、

N - [3 - (3 - 7 + 3) / 7 + 2 - (E) - 7 - 7 - 7 - N - [3 - 7 - 7]

ロー4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号523、実施例38)、

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(インドリジン-7-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩(例示化合物番号5.25、実施例4.2)、

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-ホルムイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号 <math>5.2.6、実施例 4.8)、

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(1-イミノプロピル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号527、実施例50)、

N-[3-(3-7ミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号529、実施例54)、

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ]-3-メチルフェニル] スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号557、実施例66)、

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号585、実施例60)、

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ]-3-トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号

613、実施例78)、

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カル バモイル-4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号 641、実施例 72)、

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号1027、実施例89)、

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号1029、実施例94)及びN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(N-エチルホルムイミドイル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号1099、実施例87)を挙げることができる。

本発明の化合物(1)は、例えば、以下のような方法で製造することができる。

method A

(4)

method C

method D

上記工程表中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>及び n は、前述と同意儀を示し、R<sup>1a</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>4a</sup>、R<sup>5a</sup>及び R<sup>6a</sup>は、それぞれ、R<sup>1</sup>又は R<sup>1</sup>上の置換基が保護された R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>又は R<sup>3</sup>上の置換基が保護された R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>又は R<sup>4</sup>上の置換基が保護された R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>又は R<sup>5</sup>上の置換基が保護された R<sup>5</sup>、並びに、R<sup>6</sup>又は R<sup>6</sup>上の置換基が保護された R<sup>6</sup>を示し、R<sup>6</sup><sup>6</sup>は、R<sup>6a</sup>又はアミノ基の保護基を示し、Pro は、水酸基の保護基を示し、X は、ハロゲン原子又は水酸基を示す。

A法は、本発明の化合物(1)を製造する方法である。

## (第1工程)

WO 02/081448

本工程は、一般式(4)を有する化合物を製造する工程であり、一般式(2)を有する化合物を、不活性溶媒中、ホスフィン類及びアゾ化合物存在下、一般式(3)を有する化合物と縮合させることにより達成される。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えばヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類;ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類;ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類;或はジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類(ジクロロメタン)或いはエーテル類(特にジエチルエーテル又はテトラヒドロフラン)である。

リナフチルホスフィン) であり、更に好適には、トリプチルホスフィン又はトリフェニルホスフィンである。

使用されるアゾ化合物は、例えば、アゾジカルボニルジピペリジン或いはアゾジカルボン酸ジメチル、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジプロピル又はアゾジカルボン酸ジブチルのようなアゾジカルボン酸ジー $C_1$ - $C_4$ アルキルであり得、好適には、アゾジカルボニルジピペリジン、アゾジカルボン酸ジメチル又はアゾジカルボン酸ジエチルである。

反応温度は原料化合物、試薬等によって変化するが、通常-50℃乃至100℃であ り、好適には0℃乃至60℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって変化するが、通常5分乃至24時間であり、好適には10分乃至6時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は、常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、不溶物が存在する場合にはそれをろ去し、溶媒を留去することにより、或いは、反応終了後、溶媒を留去し、得られる残渣に水を注ぎ、水と混和しない溶媒(例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等)を加え抽出した後、抽出液を水洗し、有機層を無水硫酸マグネシウム等で乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

## (第2工程)

本工程は、一般式(1)を有する化合物を製造する工程であり、

- (a) シアノ基をアミジノ基へと変換させる反応、 所望により、
- (b) 保護されたアミノ基の保護基を除去する反応、

- (c) アミノ基に所望の置換基を導入する反応、
- (d) エステルの加水分解反応、
- (e) 保護された水酸基の保護基を除去する反応
- を、適宜順序を変えて、組み合わせることにより達成される。

必須の反応(a)である「シアノ基をアミジノ基へと変換させる反応」は、一般にこ の分野の技術に於て周知の方法に従い、

- (1) 原料化合物を、不活性溶媒中又は溶媒不存在下(好適には不活性溶媒中)、酸 存在下、アルコール類と反応させ、中間体として生じるイミノエーテル化合物をアンモ ノリシスさせるか、又は、
- (2) 原料化合物を、不活性溶媒中、塩基存在下又は不存在下、ヒドロキシルアミン と反応させ、中間体として生じるアミドオキシム化合物を加水素分解することにより達 成される。

反応(a)(1)は2段階からなる反応である。先ず、第1段階は、酸の存在下、二 トリル基をアルコールと反応させ、イミノエーテル化合物を得る反応である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に 限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エ ーテルのような脂肪族炭化水素類:ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭 化水素類;ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、ク ロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類;ジエチルエーテル、 **ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジ** エチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類; アセトン又はメチルエチル ケトンのようなケトン類:酢酸メチル又は酢酸エチルのようなエステル類:ニトロメタ ンのようなニトロ化合物類;ホルムアミド、N, Nージメチルホルムアミド、N, Nー ジメチルアセトアミド又はN-メチル-2-ピロリジノンのようなアミド類:ジメチル スルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類;或は上記有機溶媒の混合溶媒で

あり得、好適には、芳香族炭化水素類(特にベンゼン)又はハロゲン化炭化水素類(特にジクロロメタンであり、特に好適にはハロゲン化炭化水素類(特にジクロロメタン)である。

また、本反応は、溶媒も兼ねて、過剰のアルコール類中(例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール又はイソブタノール等であり得、好適には、メタノール又はエタノールである。)で行うことができ、また、通常、支障がないかぎりアルコール中で反応が行われる。

使用される酸は、例えば、塩化水素、塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸、硝酸、過塩素酸、硫酸又は燐酸等の鉱酸;メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸又はpートルエンスルホン酸のようなスルホン酸;或は、三弗化ホウ素、塩化アルミニウム、塩化鉄(III)、塩化亜鉛、塩化水銀(II)等のルイス酸であり得、好適には鉱酸又はルイス酸であり、特に好適には塩化水素である。

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-10℃乃至100℃であり、好適には0℃乃至50℃である。

反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至48 時間であり、好適には1時間乃至15時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は、常法(例えば、溶媒を留去する方法)に従って 反応混合物から採取されるが、特に単離・精製することなく次の反応に用いることもで きる。

反応(a)(1)の第2段階は、第1段階で生成したイミノエーテル化合物を、加アンモニア分解させる反応である。この反応は、通常、不活性溶媒中、アンモニウムイオ

ンの存在下に行われる。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール又はイソプタノールのようなアルコール類;水;或いはアルコール類と水の混合溶媒であり得、好適には、メタノール、エタノール、水、含水メタノール又は含水エタノールであり、特に好適には、含水メタノール又は含水エタノールである。

使用されるアンモニウムイオンのアンモニウム源としては、例えば、アンモニア水、 塩化アンモニウム、炭酸アンモニウム又はそれらの混合物であり得、好適には、塩化ア ンモニウムである。

反応に於けるpHは、中性乃至弱塩基性であり、好適には、アンモニア水及び塩酸を用いて、pH7乃至9である。

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-10 $^{\circ}$ 0 $^{\circ}$ であり、好適には0 $^{\circ}$ 0 $^{\circ}$ である。

反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至48時間であり、好適には1時間乃至15時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は、常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去することにより、或は、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒(例えばペンゼン、エーテル、酢酸エチル等)を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

反応(a)(2)は2段階からなる反応である。先ず、第1段階は、不活性溶媒中、 所望に応じて塩基存在下、ニトリル基をヒドロキシルアミンと反応させ、アミドオキシ ム化合物を得る反応である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類;ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類;ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2ージクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類;ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類;アセトン又はメチルエチルケトンのようなケトン類;ニトロメタンのようなニトロ化合物類;アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類;メタノール、エタノール、プロパノール、2ープロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類;ホルムアミド、N、Nージメチルホルムアミド、N、Nージメチルアセトアミド又はNーメチルー2ーピロリジノンのようなアミド類;ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類;或いは水であり得、好適には、アルコール類(特にメタノール又はエタノール)である。

使用されるヒドロキシルアミンの供給源としては、ヒドロキシルアミンの水溶液、有機溶媒の溶液又は酸との塩を挙げることができる。

使用される塩基は、ヒドロキシルアミンの酸との塩を使用する場合に、それを中和し得るものであれば特に限定はないが(また、ヒドロキシルアミンの溶液を直接用いる場合は、必ずしも必要としない。)、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類;炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類;酢酸ナトリウムのようなアルカリ金属酢酸塩類;水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金

属水酸化物類; ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム t-プトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類; 或いは、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Nーメチルモルホリン、ピリジン、4- (N, N-ジメチルアミノ) ピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ [4.3.0] ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン (DABCO) 又は1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデク-7-エン (DBU) のような有機塩基類であり得、好適には、アルカリ金属炭酸塩類 (特に炭酸ナトリウム) 又はアルカリ金属アルコキシド類 (特にカリウム t-プトキシド) である。

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常0℃乃至150℃であり、 好適には50℃乃至100℃である。

反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常、1時間乃至24 時間であり、好適には5時間乃至12時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法(例えば、溶媒を留去する方法)に従って反 応混合物から採取されるが、特に単離・精製することなく、次反応に用いることもでき る。

反応(a)(2)の第2段階は、第1段階で生成したアミドオキシム化合物を加水素 分解する反応である。

通常、加水素分解に先立ち、水酸基を脱離性の基で修飾するが、簡便にアセチル基が常用される。アセチル化は、通常、酢酸中、無水酢酸を用いて行われるが、必要に応じて溶媒中で行うこともできる。

アセチル化に使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するもの

であれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類;ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類;ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2ージクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類;ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類;アセトン又はメチルエチルケトンのようなケトン類;ニトロメタンのようなニトロ化合物類;或いは、アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類(特にジクロロメタン)又はエーテル類(特にテトラヒドロフラン)である。

アセチル化の反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常 0  $\mathbb{C}$   $\mathbb{C$ 

アセチル化の反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常、1時間乃至24時間であり、好適には5時間乃至12時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法(例えば、反応終了後、溶媒を留去する方法) に従って反応混合物から採取されるが、特に単離・生成することなく次の反応に用いる こともできる。

アミドオキシム化合物の加水素分解(水酸基をアセチル化した場合は、脱アセトキシ 化)は、通常、反応溶媒を変えず、引き続いて行われる。また、所望により、一度、溶 媒を留去し、得られる残渣を再度、不活性溶媒に溶解させ行うこともできる。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に 限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エ ーテルのような脂肪族炭化水素類;ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭 化水素類;ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類;ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類;アセトン又はメチルエチルケトンのようなケトン類;ニトロメタンのようなニトロ化合物類;アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類;メタノール、エタノール、プロパノール、2ープロバノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類;ホルムアミド、N,Nージメチルホルムアミド、N,Nージメチルアセトアミド又はNーメチルー2ーピロリジノンのようなアミド類;ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類;蟻酸又は酢酸のようなカルボン酸類;水;或いは、上記溶媒の混合溶媒であり得、好適には、アルコール類(特にメタノール又はエタノール)、酢酸、或いはそれらの混合溶媒である。

加水素分解に於て使用される触媒は、通常の接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、例えば、パラジウム黒、パラジウムー炭素、水酸化パラジウム、水酸化パラジウムー炭素、ラネーニッケル、ロジウムー酸化アルミニウム、パラジウムー硫酸パリウム、酸化白金又は白金黒であり得、好適には、パラジウムー炭素である。

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-10℃乃至100℃であ り、好適には0℃乃至80℃である。

反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常、1時間乃至24 時間であり、好適には5時間乃至12時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、 反応終了後、触媒をろ去した後、溶媒を留去するか、或は、反応終了後、触媒をろ去し た後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒(例えばペンゼン、エーテル、酢酸エチ ル等)を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシ WO 02/081448

ウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

所望の反応(b)である「保護されたアミノ基の保護基を除去する反応」は、一般に 有機合成化学の技術において周知の方法に従い、以下の様に実施される。

アミノ基の保護基が、ホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、 t ープトキシカルボニル基、 2 ートリメチルシリルエトキシカルボニル基、 2 ープロモー t ープトキシカルボニル基、 2 , 2 ージプロモー t ープトキシカルボニル基、 2 , 2 ージプロモー t ープトキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、(1ーフェニル) ベンジルオキシカルボニル基、 9ーアンスリルメチルオキシカルボニル基、 pーメトキシベンジルオキシカルボニル基又は pーニトロベンジルオキシカルボニル基である場合には、不活性溶媒中又は水性溶媒中で酸で処理することにより除去することができる。尚、その際に、目的化合物を塩として得ることもできる。

使用される酸は、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸又はトリフルオロ酢酸であり得、好適には、塩酸、硫酸、臭化水素酸又はトリフルオロ酢酸である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類;ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類;ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類;ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類;酢酸メチル又は酢酸エチルのようなエステル類;メタノール、エタノール、プロパノール、2ープロパノール又はブタノールのようなアルコール類;ホルムアミド、N、Nージメチルホルムアミド、N、Nージメチルアセトアミ

ド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類;ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類;蟻酸又は酢酸のような脂肪酸類;或は水又は水と上記溶媒との混合溶媒を挙げることができるが、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、アルコール類、脂肪酸類又は水と上記溶媒との混合溶媒であり、さらに好適にはハロゲン化炭化水素類(特にジクロロメタン)、エーテル類(特にテトラヒドロフラン又はジオキサン)、脂肪酸類(特に酢酸)、アルコール類(特にメタノール又はエタノール)、或は、水又は水と上記溶媒との混合溶媒である。

反応温度は、原料化合物、溶媒又は使用される酸によって変化するが、通常-10℃ 乃至150℃であり、好適には0℃乃至100℃である。

反応時間は、原料化合物、溶媒又は使用される酸によって変化するが、通常5分乃至48時間であり、好適には10分乃至15時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、 反応液中に析出した目的化合物をろ取するか、必要に応じ、適宜中和して、溶媒を留去 し、乾燥させるか、又は、反応液を水に注いだり、必要に応じ適宜中和して、水と混和 しない溶媒(例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等)を加え抽出し、目的化合物を 含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させ、溶媒を留去すること によって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結 晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

アミノ基の保護基がアルカノイル類、アリールカルボニル類、アルコキシカルボニル類、アルケニルオキシカルボニル類、アリールジカルボニル類、アラルキル類又はアラルキルオキシカルボニル類である場合には、不活性溶媒中又は水性溶媒中で塩基で処理することにより除去することができる。

使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのよう

なアルカリ金属炭酸塩類;炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウ ムのようなアルカリ金属重炭酸塩類:水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カ リウムのようなアルカリ金属水素化物類:水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸 化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類:ナトリウムメトキシド、ナトリウムエト キシド、カリウム t ープトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコ キシド類;メチルメルカプタンナトリウム又はエチルメルカプタンナトリウムのような メルカプタンアルカリ金属類;ヒドラジン、メチルアミン、ジメチルアミン、エチルア ミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチ ルモルホリン、ピリジン、4-(N, N-ジメチルアミノ) ピリジン、N, N-ジメチ ルアニリン、N. N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ [4, 3, 0] ノナ -5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)又は1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデク-7-エン (DBU) のような有機塩基類 であり得、好適には、アルカリ金属炭酸塩類(特に炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム)、 アルカリ金属水酸化物類(特に水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム)、アルカリ金属 アルコキシド類(特にナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド又はカリウムー t ブトキシド)或は有機塩基類(特にヒドラジン又はメチルアミン)である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類;ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類;ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類;ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類;メタノール、エタノール、プロパノール、2ープロパノール又はプタノールのようなアルコール類;ホルムアミド、N,Nージメチルホルムアミド、N,Nージメチルアセトアミド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類;ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類;又は水と上記溶媒との混合溶媒であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、アルコー

ル類、又は水と上記溶媒との混合溶媒であり、さらに好適にはエーテル類 (特にテトラヒドロフラン又はジオキサン)、アルコール類 (特にメタノール、エタノール)、又は水と上記溶媒との混合溶媒である。

反応温度は、原料化合物、溶媒又は使用される塩基によって変化するが、通常-10 で 乃至 50 であり、好適には-5 で 乃至 10 である。

反応時間は、原料化合物、溶媒又は使用される塩基によって変化するが、通常5分間 乃至20時間であり、好適には10分間乃至3時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、 反応液中に析出した目的化合物をろ取するか、又は必要に応じて酸で中和した後溶媒を 留去し、或いは、反応液に水を注ぎ、水層のpHを調整して生じた析出物をろ取するか、 又は水と混和しない溶媒(例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等)を加え抽出し、 目的化合物を含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去する ことによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば 再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

尚、アミノ基の保護基が t ープトキシカルポニル基の場合には、特に不活性溶媒中で、シリル化合物又はルイス酸と処理することによっても除去することもできる。

使用されるシリル化合物としては、例えば、トリメチルシリルクロリド、トリメチルシリルイオダイド又はトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネートを挙げることができ、使用されるルイス酸としては、例えば塩化アルミニウム等を挙げることができる。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に 限定はないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム又は四塩化炭素のようなハロゲ ン化炭化水素類;ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサンのようなエーテル類;或いは、アセトニトリルのようなニトリル類であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類(特にジクロロメタン又はクロロホルム)或いはニトリル類(特にアセトニトリル)である。

反応温度は、原料化合物、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常-20℃乃至1 00℃であり、好適には0℃乃至50℃である。

反応時間は、原料化合物、試薬、溶媒又は反応温度等によって変化するが、通常10 分乃至10時間であり、好適には30分乃至3時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、 溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水層をアルカリ性にして析出物をろ取するか、又は 水と混和しない溶媒(例えばペンゼン、エーテル、酢酸エチル等)を加え抽出し、目的 化合物を含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去すること によって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結 晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

尚、アミノ基の保護基がアリルオキシカルボニル基の場合は、特に、アラルキル基等の場合の接触還元反応による除去方法と同様に除去することができる。即ちパラジウム、及びトリフェニルホスフィン又はニッケルテトラカルボニルを使用して除去することができる。

アミノ基の保護基が、アラルキル基又は C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub> アラルキルオキシカルボニル基である場合には、通常、不活性溶媒中で、還元剤と接触(好適には、触媒存在下に接触還元)させることにより除去する方法又は酸化剤を用いて除去する方法を挙げることができる。

WO 02/081448

接触還元による保護基の除去反応の場合に於て、使用される溶媒は、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン又はシクロヘキサンのような脂肪族炭化水素類;トルエン、ベンゼン又はキシレンのような芳香族炭化水素類;ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサンのようなエーテル類;酢酸エチル又は酢酸プロピルのようなエステル類;メタノール、エタノール又は2ープロパノールのようなアルコール類;蟻酸又は酢酸のような脂肪酸類;或いは、これらの有機溶媒と水との混合溶媒であり得、好適には、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、エステル類、アルコール類、脂肪酸類又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒であり、更に好適には、アルコール類(特にメタノール又はエタノール)、脂肪酸類(特に蟻酸又は酢酸)或いはこれらの有機溶媒と水との混合溶媒である。

使用される触媒は、通常の接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、例えば、パラジウムー炭素、ラネーニッケル、ロジウムー酸化アルミニウム又はパラジウムー硫酸バリウムを挙げることができるが、好適には、パラジウムー炭素又はラネーニッケルである。

圧力は、特に限定はないが、通常1万至10気圧で行なわれ、好適には1気圧である。

反応温度は、原料化合物、溶媒又は使用される還元剤等によって変化するが、通常0℃ 乃至100℃であり、好適には10℃乃至50℃である。

反応時間は、原料化合物、溶媒、使用される還元剤又は反応温度等によって変化するが、通常15分乃至24時間であり、好適には30分乃至12時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、 触媒をろ去した後溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水層をアルカリ性にして析出物を ろ取するか、又は水と混和しない溶媒(例えばペンゼン、エーテル、酢酸エチル等)を 加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶 媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、 常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

酸化による除去において使用される溶媒は、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、例えば、アセトンのようなケトン類;ジクロロメタン、クロロホルム又は四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類;アセトニトリルのようなニトリル類;ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサンのようなエーテル類;N,Nージメチルホルムアミド、N,Nージメチルアセトアミド又はヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類;ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類;或いは、これらの有機溶媒と水との混合溶媒であり得、好適には、ケトン類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、エーテル類、アミド類、スルホキシド類或いはこれらの有機溶媒と水との混合溶媒であり、更に好適には、ケトン類(特にアセトン)、ハロゲン化炭化水素類(特にジクロロメタン)、ニトリル類(特にアセトニトリル)、アミド類(特にヘキサメチルホスホロトリアミド)、スルホキシド類(特にジメチルスルホキシド)或いはこれらの有機溶媒と水との混合溶媒である。

使用される酸化剤は、例えば、過硫酸カリウム、過硫酸ナトリウム、アンモニウムセリウムナイトレイト(CAN)又は2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノーpーベンゾキノン(DDQ)であり得、好適には、CAN又はDDQである。

反応温度は、原料化合物、溶媒又は使用される酸化剤等によって変化するが、通常0℃ 乃至150℃であり、好適には10℃乃至50℃である。

反応時間は、化合物、溶媒又は使用される酸化剤等によって変化するが、通常15分 乃至24時間であり、好適には30分乃至12時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、 酸化剤をろ去した後溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水層をアルカリ性にして析出物 をろ取するか、又は水と混和しない溶媒(例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等) を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、 溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、 常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

所望の反応(c)である「アミノ基に所望の置換基を導入する反応」は、原料化合物を、不活性溶媒中、塩基存在下又は不存在下(好適には、塩基存在下)、試薬 R<sup>6</sup>-Xa(Xaは、ハロゲン原子(特に弗素原子又は塩素原子)、アルコキシ基(特にメトキシ基又はエトキシ基)を反応させることにより達成される。

反応(c)で使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類;ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類;ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2ージクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類;ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類;アセトン又はメチルエチルケトンのようなケトン類;ニトロメタンのようなニトロ化合物類;アセトニトリル又はイソプチロニトリルのようなニトリル類;メタノール、エタノール、プロパノール、2ープロパノール、ブタノール又はイソプタノールのようなアルコール類;ホルムアミド、N,Nージメチルホルムアミド、N,Nージメチルアセトアミド又はNーメチルー2ーピロリジノンのようなアミド類;或いは、ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類であり得、好適には、アルコール類(特にエタノール)である。

反応(c)で使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類;炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類;水酸化ナトリウム、水酸化カリウム

又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類;或いは、トリエチルアミン、トリプチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Nーメチルモルホリン、ピリジン、4ー(N, Nージメチルアミノ) ピリジン、N, Nージメチルアニリン、N, Nージエチルアニリン、1,5ージアザビシクロ[4.3.0] ノナー5ーエン、1,4ージアザビシクロ[2.2.2] オクタン(DABCO) 又は1,8ージアザビシクロ[5.4.0] ウンデクー7ーエン(DBU) のような有機塩基類であり得、好適には、アルカリ金属炭酸塩類(炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム)或いは有機塩基類(特にトリエチルアミン)である。

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-10℃乃至100℃であり、好適には0℃乃至50℃である。

反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常1時間乃至48時間であり、好適には5時間乃至15時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、 反応終了後、溶媒を留去することにより、或は、反応終了後、反応液に水を加え、水と 混和しない溶媒(例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等)を加えて目的化合物を抽 出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、 溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、 常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

所望の反応(d)である「エステルの加水分解反応」は、一般に有機合成化学の技術において周知の方法に従い、原料化合物を、不活性溶媒中又は溶媒不存在下、酸又は塩 基存在下、加水分解することにより達成されるが、酸による加水分解がより好ましい。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に 限定はないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、 プタノール又はイソプタノールのようなアルコール類及び水の混合溶媒であり得、好適 には含水メタノール又は含水エタノールである。

使用される酸は、例えば、塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸、硝酸、過塩素酸、硫酸又は燐酸等の鉱酸;メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸又はpートルエンスルホン酸のようなスルホン酸;或は、フマール酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸、蓚酸又はマレイン酸等のカルボン酸塩であり得、好適には鉱酸(特に塩酸)である。

使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類;炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類;或は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類であり得、好適には水酸化ナトリウムである。

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、酸を用いた反応では、通常、0  $\mathbb{C}$  乃至150  $\mathbb{C}$  (好適には50  $\mathbb{C}$  乃至100  $\mathbb{C}$  )であり、塩基を用いた反応では、通常、-10  $\mathbb{C}$  乃至50  $\mathbb{C}$  (好適には-5  $\mathbb{C}$   $\mathbb$ 

反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、酸を用いた反応では、通常、通常30分間乃至48時間(好適には3時間乃至10時間)であり、塩基を用いた反応では、通常5分間乃至10時間(好適には10分間乃至3時間)である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、 反応終了後、溶媒を留去することにより、或いは、反応終了後、酸(例えば塩酸)を用 いて反応液を酸性とし、析出する目的化合物をろ取するか、又は水と混和しない溶媒(例 えばペンゼン、エーテル、酢酸エチル等)を加えて目的化合物を抽出し、抽出した有機 層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによ って目的化合物が得られる。尚、反応終了後、水性溶媒中、炭酸ガスを通じるか或いは 炭酸ナトリウム又は炭酸カリウムを加えることにより、目的化合物の炭酸塩を得ること もできる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマト グラフィーにより更に精製することができる。

所望の反応(e)である「保護された水酸基の保護基を除去する反応」は、例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス、第3版、T. W. グリーン・アンド・P. G. M. ワッツ、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インク [Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, T. W. Greene & P. G. M. Wuts; John Wiley & Sons,Inc.] に記載される方法に従い行うことができる。

水酸基の保護基が、ホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基、テトラヒドロピランー2ーイル基、3ープロモテトラヒドロピランー2ーイル基、4ーメトキシテトラヒドロピランー4ーイル基、テトラヒドロチオピランー2ーイル基、4ーメトキシテトラヒドロチオピランー4ーイル基、テトラヒドロフランー2ーイル基、テトラヒドロチオフランー2ーイル基、メトキシメチル基、1,1ージメチルー1ーメトキシメチル基、エトキシメチル基、プロポキシメチル基、イソプロポキシメチル基、ブトキシメチル基、tーブトキシメチル基、2,2,2ートリクロロエトキシメチル基、ピス(2ークロロエトキシ)メチル基、1ーエトキシエチル基、1ー(イソプロポキシ)エチル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、tーブトキシカルボニル基、2ープロモーtーブトキシカルボニル基、2,2ージプロモーtーブトキシカルボニル基、2,2ージプロモーtーブトキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、(1ーフェニル)ベンジルオキシカルボニル基、9ーアンスリルメチルオキシカルボニル基、pーメトキシベンジルオキシカルボニル基、リーアンスリルメチルオキシカルボニル基である場合には、不活性溶媒中又は水性溶媒中で酸で処理することにより除去することができる。

使用される酸は、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸又はトリフルオロ酢酸の

ような酸であり得、好適には、塩酸、硫酸、臭化水素酸又はトリフルオロ酢酸である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に 限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂 肪族炭化水素類;ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類;ジクロ ロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロペンゼン又はジクロロ ペンゼンのようなハロゲン化炭化水素類;ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、 テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチ ルエーテルのようなエーテル類;酢酸メチル又は酢酸エチルのようなエステル類;メタ **ノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール又はブタノールのようなアルコ** ール類: ホルムアミド、N. N-ジメチルホルムアミド、N. N-ジメチルアセトアミ ド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類:ジメチルスルホキシド又はス ルホランのようなスルホキシド類;蟻酸又は酢酸のような脂肪酸類;或は水又は水と上 記溶媒との混合溶媒であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステ ル類、アルコール類、脂肪酸類又は水と上記溶媒との混合溶媒であり、さらに好適には ハロゲン化炭化水素類(特にジクロロメタン)、エーテル類(特にテトラヒドロフラン 又はジオキサン)、エステル類(特に酢酸エチル)、脂肪酸類(特に酢酸)或は水又は水 と上記溶媒との混合溶媒である。

反応温度は原料化合物、溶媒又は使用される酸によって変化するが、通常-10℃乃至150℃であり、好適には0℃乃至60℃である。

反応時間は原料化合物、溶媒又は使用される酸によって変化するが、通常5分乃至2 0時間であり、好適には10分乃至12時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、 反応終了後、反応液を適宜中和し、溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水と混和しない 溶媒(例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等)を加え抽出した後、目的化合物を含 む有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

水酸基の保護基がアルカノイル類、カルボキシ化アルカノイル類、ハロゲノアルカノイル類、アルコキシアルカノイル類、不飽和アルカノイル類、アリールカルボニル類、ハロゲノアリールカルボニル類、アルキル化アリールカルボニル類、カルボキシ化アリールカルボニル類、ニトロ化アリールカルボニル類、アルコキシカルボニル化アリールカルボニル類又はアリール化アリールカルボニル類である場合には、不活性溶媒中又は水性溶媒中で塩基で処理することにより除去することができる。

使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのよう なアルカリ金属炭酸塩類;炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウ ムのようなアルカリ金属重炭酸塩類:水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カ リウムのようなアルカリ金属水素化物類:水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸 化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類:ナトリウムメトキシド、ナトリウムエト キシド、カリウム t ープトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコ キシド類:メチルメルカプタンナトリウム又はエチルメルカプタンナトリウムのような メルカプタンアルカリ金属類:ヒドラジン、メチルアミン、ジメチルアミン、エチルア ミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチ ルモルホリン、ピリジン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、N, N-ジメチ ルアニリン、N, Nージエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ -5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)又は1, 8 - ジアザピシクロ [5.4.0] ウンデクー 7 - エン (DBU) のような有機塩基類 であり得、好適には、アルカリ金属炭酸塩類(特に炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム)、 アルカリ金属水酸化物類(特に水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム)、アルカリ金属 アルコキシド類(特にナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド又はカリウム- t ブトキシド)或は有機塩基類(特にヒドラジン又はメチルアミン)である。

PCT/JP02/03355

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類;ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類;ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類;ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類;メタノール、プロパノール、2ープロパノール又はプタノールのようなアルコール類;ホルムアミド、N,Nージメチルホルムアミド、N,Nージメチルアセトアミド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類;ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類;又は水と上記溶媒との混合溶媒であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、アルコール類、又は水と上記溶媒との混合溶媒であり、さらに好適にはエーテル類(特にテトラヒドロフラン又はジオキサン)、アルコール類(特にメタノール、エタノール)、又は水と上記溶媒との混合溶媒である。

反応温度は原料化合物、溶媒又は使用される塩基によって変化するが、通常-10 で 乃至150であり、好適には0 でのである。

反応時間は原料化合物、溶媒又は使用される塩基によって変化するが、通常50分間 乃至20時間であり、好適には10分間乃至5時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、 反応終了後、溶媒を留去し、反応液に水を注いだ後、水と混和しない溶媒(例えばベン ゼン、エーテル、酢酸エチル等)を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗した後、 無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させ、溶媒を留去することによって目的化合物が 得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマ トグラフィー等によって更に精製できる。 WO 02/081448

水酸基の保護基が、アラルキル基又はアラルキルオキシカルボニル基である場合には、 通常、不活性溶媒中で、還元剤と接触(好適には、触媒存在下に接触還元)させること により除去する方法又は酸化剤を用いて除去する方法が好適である。

接触還元による保護基の除去反応の場合において、使用される溶媒は、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン又はシクロヘキサンのような脂肪族炭化水素類;トルエン、ベンゼン又はキシレンのような芳香族炭化水素類;ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサンのようなエーテル類;酢酸エチル又は酢酸プロピルのようなエステル類;メタノール、エタノール又は2ープロパノールのようなアルコール類;蟻酸又は酢酸のような脂肪酸類;或いは、これらの有機溶媒と水との混合溶媒であり得、好適には、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、エステル類、アルコール類、脂肪酸類又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒であり、更に好適には、アルコール類(特にメタノール又はエタノール)、脂肪酸類(特に蟻酸又は酢酸)、又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒である。

使用される触媒は、通常の接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、例えば、パラジウムー炭素、ラネーニッケル、ロジウムー酸化アルミニウム又はパラジウムー硫酸バリウムであり得、好適には、パラジウムー炭素又はラネーニッケルである。

圧力は、特に限定はないが、通常1万至10気圧で行なわれ、好適には1気圧である。

反応温度は、原料化合物、溶媒又は使用される還元剤等によって変化するが、通常 0 ℃ 乃至 1 0 0 ℃であり、好適には 1 0 ℃乃至 5 0 ℃である。

反応時間は、原料化合物、溶媒、使用される還元剤又は反応温度等によって変化するが、通常15分乃至10時間であり、好適には30分乃至3時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、 触媒をろ去した後溶媒を留去し、水と混和しない溶媒(例えばベンゼン、エーテル、酢 酸エチル等)を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗した後、無水硫酸マグネシ ウム等を用いて乾燥させ、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られ る目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等に よって更に精製できる。

酸化による除去において使用される溶媒は、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、例えば、アセトンのようなケトン類;ジクロロメタン、クロロホルム又は四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類;アセトニトリルのようなニトリル類;ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサンのようなエーテル類;N,Nージメチルホルムアミド、N,Nージメチルアセトアミド又はヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類;ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類;又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒であり得、好適には、ケトン類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、エーテル類、アミド類、スルホキシド類、又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒であり、更に好適には、ケトン類(特にアセトン)、ハロゲン化炭化水素類(特にジクロロメタン)、ニトリル類(特にアセトニトリル)、アミド類(特にヘキサメチルホスホロトリアミド)、スルホキシド類(特にジメチルスルホキシド)又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒である。

使用される酸化剤は、例えば、過硫酸カリウム、過硫酸ナトリウム、アンモニウムセ リウムナイトレイト (CAN) 又は2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-p-ベンゾ キノン (DDQ) であり得、好適には、CAN又はDDQである。

反応温度は原料化合物、溶媒又は使用される酸化剤等によって変化するが、通常0℃ 乃至150℃であり、好適には10℃乃至50℃である。 WO 02/081448

反応時間は化合物、溶媒又は使用される酸化剤等によって変化するが、通常15分乃至24時間であり、好適には30分乃至5時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、酸化剤をろ去した後溶媒を留去し、水と混和しない溶媒(例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等)を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗した後、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させ、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

水酸基の保護基が、シリル類である場合には、通常、不活性溶媒中で、弗素アニオンを生成する化合物と反応させさせることにより除去する方法が好適である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類;ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類;ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2ージクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類;或は、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類であり得、好適にはエーテル類(好適にはテトラヒドロフラン)である。

使用される弗素アニオンを生成する化合物は、例えば、弗化テトラブチルアンモニウム、弗化水素酸、弗化水素酸ーピリジン又は弗化カリウムであり得、好適には弗化テトラブチルアンモニウムである。

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-50℃乃至100℃であり、 好適には-10℃乃至50℃である。 反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常5分間乃至12時間であり、好適には10分間乃至1時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、 反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒(例えばベンゼン、エーテル、酢 酸エチル等)を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マ グネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られ る。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

B法は、一般式(4)を有する化合物の製造方法である。

### (第3工程)

本工程は、一般式(6)を有する化合物を製造する工程であり、一般式(2)を有する化合物を、不活性溶媒中、ホスフィン類及びアゾ化合物存在下、一般式(5)を有する化合物と縮合させることにより達成される。

なお、本工程は、第1工程と同様にして行うことができる。

### (第4工程)

本工程は、(a) 化合物(6) の水酸基の保護基を除去する工程、及び、(b)(a) 工程で得られる化合物と、一般式(7)

[式中、R<sup>6a</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup> 及び n は前述と同意義を示す。] で表される化合物とを縮合して一般式(4)を有する化合物を製造する方法である。

前者(a)は、第2工程(e)と同様に、後者(b)は、第1工程と同様にして行うことができる。

C法は、一般式(2)を有する化合物を製造する方法である。

(第5工程)

本工程は、一般式(9)で示される化合物を製造する工程であり、

式  $(Ph)_3PCR^2CHO$  [式中、Ph はフェニル基を示し、 $R^2$  は前述と同意義を示す。] を有する化合物を、不活性溶媒中、一般式(8)を有する化合物と反応させることにより達成される。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類;ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類;ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類;ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類;或いは、アセトニトリル、プロピオニトリル又はブチロニトリルのようなニトリル類であり得、好適には、芳香族炭化水素類(特にベンゼン又はトルエン)である。

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常0℃乃至150℃であり、好適には30℃乃至100℃である。

WO 02/081448 PCT/JP02/03355

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至10時間であり、好適には30分間乃至5時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、 反応終了後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物 は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製でき る。

### (第6工程)

本工程は、化合物(2)を製造する工程であり、化合物(9)を、不活性溶媒中、還 元剤存在下、還元することにより達成される。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類;ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類;ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2ージクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類;ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類;メタノール、エタノール、プロパノール、2ープロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類;或いは、上記溶媒の混合溶媒であり得、還元剤が水素化アルミニウム類又はジボランの場合には、脂肪族炭化水素類(特にヘキサン又はシクロヘキサン)、芳香族炭化水素類(特にベンゼン、トルエン又はキシレン)或はエーテル類(特にジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサン)であり、還元剤が水素化硼素ナトリウムの場合にはアルコール類(特にメタノール又はエタノール)又はハロゲン化炭化水素類及びアルコール類の混合溶媒(特にジクロロメタン及びエタノールの混合溶媒)である。

使用される還元剤は、水素化リチウムアルミニウム若しくは水素化ジイソプチルアル

WO 02/081448 PCT/JP02/03355

ミニウム等のような水素化アルミニウム化合物、水素化硼素ナトリウム又はジボラン等であり得、好適には水素化硼素ナトリウムである。尚、還元剤として水素化硼素ナトリウムを用いる場合、塩化セリウムを触媒として用いることができる。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至12時間であり、好適には30分間乃至5時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、 反応終了後、溶媒を留去し、得られる残渣に水を加えた後、水と混和しない溶媒(例え ばペンゼン、エーテル、酢酸エチル等)を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有 機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することに よって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、 再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

#### (第7及び8工程)

本工程は、一般式(11)を有する化合物を製造する工程であり、

- 式 HCCCH<sub>2</sub>O-Pro (式中、Pro は前述と同意義を示す。)を有する化合物を、
- (第7) 不活性溶媒中又は溶媒不存在下(好適には、溶媒不存在下)、カテコールボランと反応させた後、
- (第8) 得られた中間体化合物を、不活性溶媒中、パラジウム触媒及び塩基存在下、 一般式(10)を有する化合物と反応させることにより達成される。

第7工程で使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン 又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類;ペンゼン、トルエン又はキシレンのよう な芳香族炭化水素類;ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類;或いは、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類であり得、好適には、脂肪族炭化水素類(特に、ヘキサン又は石油エーテル)又は芳香族炭化水素類(特にトルエン)である。

第7工程の反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-10℃乃至10 0℃であり、好適には30℃乃至80℃である。

第7工程の反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間 乃至10時間であり、好適には30分間乃至5時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、 反応終了後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。尚、特に精製することなく第8工程に用いることもできる。

第8工程で使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類;ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類;ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類;ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類;メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール又はイソプタノールのようなアルコール類;或は上記有機溶媒の混合溶媒であり得、好適には、芳香族炭化水素類(特にトルエン)である。

WO 02/081448

第8工程で使用されるパラジウム触媒は、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、塩化パラジウムビス(トリフェニルホスフィン)錯体、塩化パラジウムビス(ジフェニルホスフィノフェロセン)錯体又は酢酸パラジウムビス(トリフェニルホスフィン)等のパラジウムホスフィン錯体;或いは、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウムクロロホルム錯体、ピス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム、酢酸パラジウム又はパイアリルパラジウムクロリド2量体であり得、好適には、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムビス(トリフェニルホスフィン)錯体又は塩化パラジウムビス(ジフェニルホスフィノフェロセン)錯体であり、更に好適にはテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムである。

第8工程で使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸ウムのようなアルカリ金属炭酸塩類;炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類;ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム t ープトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類;或いは、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Nーメチルモルホリン、ピリジン、4ー(N,Nージメチルアミノ)ピリジン、N,Nージメチルアニリン、N,Nージエチルアニリン、1,5ージアザビシクロ[4.3.0] ノナー5ーエン、1,4ージアザビシクロ[2.2.2] オクタン(DABCO)又は1,8ージアザビシクロ[5.4.0]ウンデクー7ーエン(DBU)のような有機アミン類であり得、好適には、アルカリ金属アルコキシド類(特にナトリウムエトキシド)である。

第8工程の反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常0 $^{\circ}$ 7万至 $^{\circ}$ 750 $^{\circ}$ 7 であり、好適には $^{\circ}$ 50 $^{\circ}$ 7万至 $^{\circ}$ 70 $^{\circ}$ 7 である。

本工程の反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至10時間であり、好適には30分間乃至5時間である。

WO 02/081448 PCT/JP02/03355

反応終了後、第8工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒(例えばペンゼン、エーテル、酢酸エチル等)を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

### (第9工程)

第9工程は、化合物(2)を製造する工程であり、化合物(11)の水酸基の保護基を除去することにより達成され、第2工程の反応(e)と同様の条件下で行うことができる。

### (第10工程)

第10工程は、一般式(14)を有する化合物を製造する工程であり、一般式(12)を有する化合物に於いて、Xが脱離基を示す場合、

(a) 一般式(13)で示される化合物

(13)

[式中、R<sup>66</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>及びnは前述と同意義を示す。]を、不活性溶媒中、塩基存在下、 化合物(12)と反応させるか、

又は、化合物(12)に於いて、Xが水酸基を示す場合、

(b) 前述の一般式(13)を、不活性溶媒中で、ホスフィン類とアゾ化合物の存在下、化合物(12)と脱水縮合させることにより達成される。

なお、本工程は、第1工程と同様にして行なうことができる。

WO 02/081448 PCT/JP02/03355 115

### (a) 法:

本工程で使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであ れば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又 は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類:ベンゼン、トルエン又はキシレンのような 芳香族炭化水素類;ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエ タン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類;ジエチル エーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエ タン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類 ; ニトロメタンの ようなニトロ化合物類:アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類: ホルムアミド、N, Nージメチルホルムアミド、N, Nージメチルアセトアミド又はN - メチル-2-ピロリジノンのようなアミド類: 或いは、ジメチルスルホキシド又はス ルホランのようなスルホキシド類であり得、好適にはアミド類(特に、N.N-ジメチ ルホルムアミド又はN. N-ジメチルアセトアミド)である。

本工程で使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウ ムのようなアルカリ金属炭酸塩類;炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水 素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類:酢酸ナトリウムのようなアルカリ金属酢 酸塩類:水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属 水素化物類:水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ 金属水酸化物類; ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム t - ブトキ シド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類:トリエチルアミン、 トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、 **4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエ チルアニリン、1,5ージアザビシクロ[4.3.0]ノナー5ーエン、1,4ージア** ザビシクロ[2.2.2]オクタン (DABCO) 又は1,8-ジアザビシクロ[5. 4. 0] ウンデク-7-エン (DBU) のような有機塩基類;メチルリチウム、エチル リチウム又はブチルリチウムのようなアルキルリチウム類 ; 或いは、リチウムジイソプ ロピルアミド又はリチウムジシクロヘキシルアミドのようなリチウムアルキルアミド

WO 02/081448 PCT/JP02/03355

類であり得、好適にはアルカリ金属水素化物類(特に水素化リチウム若しくは水素化ナトリウム)、金属アルコキシド類(特にナトリウムメトキシド)又はアルキルリチウム 類(特にプチルリチウム)である。

本工程の反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-10℃乃至10 0℃であり、好適には-5℃乃至50℃である。

本工程の反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常5分間乃至24時間であり、好適には10分間乃至12時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、 反応終了後、反応液に水を加えた後、水と混和しない溶媒(例えばベンゼン、エーテル、 酢酸エチル等)を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸 マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得ら れる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラ フィーにより更に精製できる。

#### (第11工程)

本工程は、一般式(15)を有する化合物を製造する方法であり、R<sup>6b</sup> が一般式(17)中のR<sup>6a</sup>と異なる置換基である場合に行われる工程である。

アミノ基の保護基の脱保護は、前述した第2工程(b)に準じて行うことができる。 なお、本工程は、 $R^{6b}$ が一般式(17)中の  $R^{6a}$ と同じ置換基である場合には省略される。

# (第12工程)

本工程は、一般式(16)を有する化合物を製造する方法であり、一般式(15)を 有する化合物に、

(1) 不活性溶媒中、試薬 R<sup>6</sup>-Xa (Xa は、ハロゲン原子(特に塩素又は臭素原

WO 02/081448 PCT/JP02/03355

- 子)、アルコキシ基(特にメトキシ又はエトキシ基)を、塩基の存在下、反応させるか、
- (2) 不活性溶媒中、試薬 R<sup>6</sup>-Xa (Xaは、ハロゲン原子(特に塩素又は臭素原子)、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基)を、パラジウム触媒、ホスフィン類及 び塩基の存在下、反応させるか、

又は、

- (3) 不活性溶媒中、炭素数1乃至6個の鎖状ケトン又は、炭素数3乃至8個の環状ケトンを、酢酸及びシアン化3水素化ホウ素ナトリウム又は水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム存在下、反応させる、
- の、いずれかの方法により行われる。

なお、本工程は、第11工程を省略した場合は、省略される。

反応(1)は、前述した第2工程(c)に準じて行うことができる。

反応(2)で使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類;ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類;ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2ージクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類;ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類;メタノール、エタノール、プロパノール、2ープロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類;或は上記有機溶媒の混合溶媒であり得、好適には、芳香族炭化水素類(特にトルエン)である。

使用されるパラジウム触媒は、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、塩化パラジウムビス(トリフェニルホスフィン)錯体、塩化パラジウムビス(ジフェニルホスフィノフェロセン)錯体又は酢酸パラジウムビス(トリフェニルホスフィン)等のパラジウムホスフィン錯体;或いは、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパ

ラジウム、ビス·(ジベンジリデンアセトン) パラジウム、酢酸パラジウム又はパイアリルパラジウムクロリド2量体であり得、好適には酢酸パラジウム又は、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウムである。

使用されるホスフィン類は、例えば、トリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリプロピルホスフィン、トリプチルホスフィン、トリ t-プチルホスフィン、トリペンチルホスフィン又はトリヘキシルホスフィン等のトリ  $C_1$ - $C_6$  アルキルホスフィン;トリフェニルホスフィン、トリインデニルホスフィン又はトリナフチルホスフィン等のトリ  $C_6$ - $C_{10}$  アリールホスフィン;トリルジフェニルホスフィン、トリトリルホスフィン、トリメシチルホスフィン、トリプチルフェニルホスフィン、トリトリルホスフィン、トリプチルフェニルホスフィン又はトリー6-エチルー2-ナフチルホスフィン等の、 $C_1$ - $C_4$  アルキルを置換基として有してもよいトリ  $C_6$ - $C_{10}$  アリールホスフィン;或は2-(ジt-プチルホスフィノ)ピフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ピフェニル又は、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ピフェニル等であり得、好適にはトリt-プチルホスフィノ)ピフェニルスは、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ピフェニルスは、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ピフェニル又は、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ピフェニル又は、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ピフェニルアるる。

使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類;炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類;ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム t ープトキシド、カリウム t ープトキシド、カリウム t ープトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類;或いは、トリエチルアミン、トリプチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Nーメチルモルホリン、ピリジン、4ー(N,Nージメチルアミノ)ピリジン、N,Nージメチルアニリン、N,Nージエチルアニリン、1,5ージアザビシクロ[4.3.0]ノナー5ーエン、1,4ージアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)又は1,8ージアザビシクロ[5.4.0]ウンデクー7ーエン(DBU)のような有機アミン類であり得、好適には、アルカリ金属アルコキシド類

(特にナトリウム t - プトキシド) である。

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常0℃乃至150℃であり、好適には50℃乃至100℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常30分間乃至24時間であり、好適には1時間乃至5時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、 反応終了後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物 は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製でき る。

反応(3)で使用される炭素数1乃至6個の鎖状ケトンとしては、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、プロパン-1-オン、プロパン-2-オン(アセトン)、プタン-2-オン、ペンタン-2-オン、ヘキサン-2-オン等が挙げられ、好適には、アセトンであり、炭素数3乃至8個の環状ケトンとしては、シクロプロパノン、シクロブタノン、シクロペンタノン、シクロヘキサノン、シクロヘプタノン、シクロオクタノン、が挙げられ、好適にはシクロペンタノンである。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類;ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類;ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2ージクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類;ジエチルエーテル、リジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類;メタノール、エタノール、プロパノール、2ープロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール

類;ホルムアミド、N, Nージメチルホルムアミド、N, Nージメチルアセトアミド又はNーメチルー2-ピロリジノンのようなアミド類;ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類;或は上記有機溶媒の混合溶媒であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類(特にジクロロメタン)、アルコール類(メタノール又はエタノール)或いはそれらの混合溶媒(特にジクロロメタン及びメタノールの混合溶媒)である。

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-10 $^{\circ}$ 几万至150 $^{\circ}$ であり、好適には0 $^{\circ}$ 几万至100 $^{\circ}$ である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至24時間であり、好適には1時間乃至12時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、 反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒(例えばベンゼン、エーテル、酢 酸エチル等)を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マ グネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られ る。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフ ィーにより更に精製できる。

また、本工程は、第11工程を省略した場合は、省略される。

# (第13工程)

本工程は、化合物(17)を製造する工程であり、化合物(14)又は化合物(16) を、

- (1) 不活性溶媒中、1気圧乃至5気圧の水素雰囲気下(好適には1気圧)、接触還 元触媒を用いて還元するか、或いは、
- (2) 金属粉存在下、酢酸中で攪拌する等により、通常、有機化学的に既知なニトロ 基のアミノ基への還元法を適用することにより達成される。

接触還元に於て使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類;ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類;ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2ージクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類;ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類;メタノール、エタノール、プロパノール、2ープロパノール、ブタノール又はイソプタノールのようなアルコール類;或いは、それらの混合溶媒であり得、好適にはアルコール類(特にメタノール)又はエーテル類及びアルコール類の混合溶媒(特にテトラヒドロフラン及びメタノール又はエタノールの混合溶媒)である。

使用される接触還元触媒は、通常の接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、例えば、パラジウム黒、パラジウムー炭素、水酸化パラジウム、水酸化パラジウムー炭素、ラネーニッケル、ロジウムー酸化アルミニウム、パラジウムー硫酸バリウム、酸化白金又は白金黒であり得、好適には、パラジウムー炭素である。

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-10℃乃至100℃であり、好適には0℃乃至50℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至10時間であり、好適には30分間乃至6時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、 反応終了後、触媒をろ去した後、ろ液を留去することによって目的化合物が得られる。 得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィー により更に精製できる。 また、金属粉を用いた還元に於て使用される溶媒は、酢酸、塩酸水、水、アルコール 又は水に溶解する有機溶媒との混合物であり得、好適には酢酸である。

使用される金属粉は、例えば、亜鉛粉、錫粉又は鉄粉であり得、好適には亜鉛粉又は 錫粉である。

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-10 $^{\circ}$ 乃至100 $^{\circ}$ であり、好適には0 $^{\circ}$ 乃至50 $^{\circ}$ である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至10時間であり、好適には30分間乃至3時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、 反応終了後、不溶物をろ去した後、ろ液を留去することによって目的化合物が得られる。 得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィー により更に精製できる。

### (第14工程)

本工程は、一般式(3)を有する化合物を製造する工程であり、化合物(17)を、不活性溶媒中、塩基存在下又は不存在下(好適には塩基存在下)、一般式 R³a-Xa (式中、R³a は前述と同意義を示し、Xa は脱離基を示す)を有する化合物と反応させることにより達成される。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類;ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類;ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、クロロペンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類;ジエチルエーテル、

WO 02/081448

ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類;アセトン又はメチルエチルケトンのようなケトン類;ニトロメタンのようなニトロ化合物類;アセトニトリル又はイソプチロニトリルのようなニトリル類;ホルムアミド、N,Nージメチルホルムアミド、N,Nージメチルアセトアミド又はNーメチルー2ーピロリジノンのようなアミド類;或いは、ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類(特にジクロロメタン)、エーテル類(ジエチルエーテル若しくはテトラヒドロフラン)又はアミド類(特にN,Nージメチルホルムアミド)である。

使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類;炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類;水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物類;水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類;ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム セーブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類;メチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Nーメチルモルホリン、ピリジン、4ー(N,Nージメチルアミノ)ピリジン、N,Nージメチルアニリン、1,5ージアザビシクロ[4.3.0]ノナー5ーエン、1,4ージアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)又は1,8ージアザビシクロ[5.4.0]ウンデクー7ーエン(DBU)のような有機塩基類であり得、好適には、アルカリ金属炭酸塩類(特に炭酸水素ナトリウム又は炭酸水素カリウム)或いはアルカリ金属水素化物類(特に炭酸水素ナトリウム又は炭酸水素カリウム)或いはアルカリ金属水素化物類(特に水素化リチウム又は水素化ナトリウム)である。

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-10 $^{\circ}$ 几万至100 $^{\circ}$ であり、好適には0 $^{\circ}$ 几万至50 $^{\circ}$ である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至24時間であり、好適には1時間乃至12時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、 反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒(例えばベンゼン、エーテル、酢 酸エチル等)を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マ グネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られ る。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

本発明の原料化合物(5)、(7)、(8) 及び(12)等は、公知であるか又は公知の方法に従って容易に製造される。{例えば、バイオオーガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レターズ、第8巻、第277頁(1998年)[Bioorg. Med. Chem. Lett., 8, 277 (1998)]、テトラヘドロン・レターズ、第37巻、第6439頁(19966年)[Tetrahedron Letters, 37, 6439 (1996)]等}。

### [発明を実施するための最良の態様]

以下に、実施例及び製剤例を示し、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲 は、これらに限定されるものではない。

尚、NMR スペクトルは、内部標準にテトラメチルシランを用い、 $\delta$ 値を ppm で示し、 結合定数は J 値(Hz)で示した(0.5Hz 単位に近似した)。カップリング・パターンは、

a : ダブレット

dd : ダブルダブレット

ddd : ダブルダブルダブレット

dt : ダブルトリプレット

t : トリプレット

q : カルテット

m : マルチプレット

s : シングレット

125

bs : 幅広、または形の崩れたシングレット様に観測されたシグナル と略した。 .

### 実施例1

N-[3-(3-P=3)/7x=N)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-0ロー4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号1)

参考例7で得られたN-[3-クロロー4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル(938mg)をジクロロメタン(30ml)及びエタノール(15ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で5時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(20ml)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(189mgを水10mlに溶解)及び28%アンモニア水(0.35ml)を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:22%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物841mg(収率77%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.90-2.08 (2H, m), 2.14-2.26 (2H, m), 2.74 (3H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.32 (1H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.62 及び 4.87 (計 1H, 各 m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, t, J=9.0), 7.41 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1737, 1675, 1352, 1156.

### 実施例2

<u>ロ-4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル] スルファモイル酢酸 2</u> 塩酸塩 (例示化合物番号505)

実施例1で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(435mg)を3N塩酸(20m1)に溶解し、60℃で6.5時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:13%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸(1.00m1)に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物243mg(収率59%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 1.94 及び 2.03 (計 2H, 各 m), 2.19 (2H, m), 2.74 (3H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.30-3.50 (2H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.61 及び 4.87 (計 1H, 各 m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1732, 1676, 1348, 1155.

### 実施例3

参考例13で得られたN-[3-クロロ-4-(1-エチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル(1240mg)をジクロロメタン(30ml)及びエタノール(15ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で7時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(20ml)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(243mgを水10mlに溶解)及び28%アンモニア水(0.41ml)を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液

を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:22%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物807mg(収率56%)を無色無定形固体として得た。

 $^{1}$ H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.26 (3H, t, J=7.0), 1.92-2.08 (2H, m), 2.21 (2H, m), 2.99 (2H, m), 3.09 (2H, m), 3.36 及び 3.50 (計 2H, 各 m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.64 及び 4.90 (計 1H, 各 m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1738, 1675, 1353, 1155.

### 実施例4

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-エチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸 2 塩酸塩 (例示化合物番号 5 0 6)

実施例3で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-エチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(400mg)を3N塩酸(20m1)に溶解し、60℃で4時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLС(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:15%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸(1.00m1)に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物324mg(収率85%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.24 (3H, t, J=7.5), 1.98 (2H, m), 2.18 (2H, m), 3.05 (2H, m), 3.00-3.50 (4H, m), 4.15 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.75 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.29 (1H, d, J=9.0), 7.43 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.62 (1H, d, J=2.5), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.72

128

(1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1731, 1676, 1348, 1154.

# 実施例5

参考例17で得られたN-[3-クロロ-4-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル(1171mg)をジクロロメタン(30ml)及びエタノール(15ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で7時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(20ml)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(224mgを水10mlに溶解)及び28%アンモニア水(0.42ml)を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A;YMC、溶出溶媒:25%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物904mg(収率67%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.28 (6H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 2.18-2.36 (2H, m), 3.07 (2H, m), 3.22-3.52 (3H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, m), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.66 及び4.95 (計 1H, 各m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1738, 1675, 1353, 1156.

## 実施例6

# 酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号507)

実施例5で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(615mg)を3N塩酸(20m1)に溶解し、60℃で4時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:17%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸(1.00m1)に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物433mg(収率74%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.22 (6H, d, J=6.5), 1.97 (2H, m), 2.18 (2H, m), 2.90-3.40 (5H, m), 3.99 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.75 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.46 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.65 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1677, 1344, 1151.

### 実施例7

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(1-プチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号4)

参考例21で得られたN-[4-(1-ブチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル(1177mg)をジクロロメタン(30ml)及びエタノール(15ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で6時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(20ml)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(219mgを水10mlに溶解)及び28%アンモニア水(0.41ml)を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶

130

媒:27%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物742mg(収率55%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 0.93 (3H, t, J=7.5), 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.32 (2H, m), 1.67 (2H, m), 1.90-2.08 (2H, m), 2.15-2.28 (2H, m), 2.95-3.10 (4H, m), 3.35-3.58 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.63 及び 4.88 (計 1H, 各 m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1738, 1675, 1353, 1156.

# 実施例8

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(1-ブチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]スルファモイル酢酸2塩酸塩 (例示化合物番号508)

実施例7で得られたN-[3-(3-7ミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(1-プチルピペリジン-4- イルオキシ)-3- クロロフェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (600mg) を 3 N 塩酸(20m1)に溶解し、60℃で4. 5時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:20%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸(1.00m1)に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 450mg(収率 78%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 0.90 (3H, t, J=7.5), 1.31 (2H, m), 1.61 (2H, m), 1.92 (2H, m), 2.13 (2H, m), 2.87 (2H, m), 2.90-3.20 (4H, m), 4.03 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.70 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.45 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.64 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s);

131

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1676, 1347, 1153.

### 実施例9

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(1-ベンジルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号5)

参考例25で得られたN- [4-(1-ベンジルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル(1531mg)をジクロロメタン(30m1)及びエタノール(15m1)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で5時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(20m1)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(233mgを水10m1に溶解)及び28%アンモニア水(0.40m1)を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:30%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物931mg(収率53%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.94-2.05 (2H, m), 2.16-2.28 (2H, m), 3.01 (2H, m), 3.24-3.44 (2H, m), 4.18 (2H, q, J=7.0), 4.31 (2H, m), 4.40 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.59 及び 4.88 (計 1H, 各 m), 6.42 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.38 (1H, m), 7.43-7.51 (3H, m), 7.52-7.59 (2H, m), 7.60-7.66 (2H, m), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1738, 1675, 1353, 1155.

#### 実施例10

N-[3-(3-Y=3)/7x=2)-2-(E)-7ロペニル] -N-[4-(1-Y=3)/2] - ペンジルピペリジン-4-4 - イルオキシ) -3-4 - クロロフェニル] スルファモイル酢酸

WO 02/081448 PCT/JP02/03355

# 2 塩酸塩 (例示化合物番号 5 0 9)

実施例9で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(1-ベンジルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(731mg)を3N塩酸(30ml)に溶解し、60℃で6.5時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:20%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸(1.00ml)に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物547mg(収率87%)を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.90-2.08 (2H, m), 2.12-2.26 (2H, m), 2.92-3.02 (2H, m), 3.20-3.50 (2H, m), 4.20-4.38 (2H, m), 4.25 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.61 及び 4.83 (計 1H, 各 m), 6.42 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.39 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40-7.50 (3H, m), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.55-7.65 (3H, m), 7.66 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.85 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1732, 1675, 1349, 1154.

#### 実施例11

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロ ロ-4-(1-フェネチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号6)

参考例29で得られたN-[3-クロロ-4-(1-フェネチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル(1013mg)をジクロロメタン(30ml)及びエタノール(15ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で6時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(20ml)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(174mgを水10mlに溶解)及び28%アンモニア水(0.33ml)を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に4N塩化水素ジオキ

サン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:30%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物788mg(収率68%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.96-2.12 (2H, m), 2.19-2.32 (2H, m), 3.02-3.18 (4H, m), 3.24-3.40 (2H, m), 3.49 及び 3.62 (計 2H, 各 m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.65 及び 4.91 (計 1H, 各 m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.22-7.38 (6H, m), 7.41 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1738, 1675, 1353, 1156.

### 実施例12

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロ ロ-4-(1-フェネチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢 酸 2塩酸塩 (例示化合物番号510)

実施例11で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-フェネチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(588mg)を3N塩酸(30ml)に溶解し、60℃で6.5時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:25%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸(1.00ml)に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物405mg(収率72%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 2.02 (2H, m), 2.18-2.28 (2H, m), 3.07 (4H, m), 3.20-3.50 (4H, m), 4.26 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.84 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.22-7.39 (6H, m), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0),

134

7.87 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1732, 1675, 1349, 1154.

# 実施例13

参考例33で得られたN-[3-クロロ-4-(1-フェニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル] -N-[3-(3-シアノフェニル) -2-(E) -プロペニル]スルファモイル酢酸エチル(1440mg)をジクロロメタン(18ml)及びエタノール(18ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で5時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(30ml)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(233mgを水10mlに溶解)及び28%アンモニア水(0.49ml)を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:60%アセトニトリル/水)で精製することにより、無定形固体924mgを得た。この固体254mgをエタノール(6ml)に溶解し、4N塩化水素ジオキサン溶液(0.31ml)を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物278mg(収率61%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.93-2.14 (2H, m), 2.16-2.37 (2H, m), 3.17-3.94 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.85 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.21 (1H, m), 7.28-7.64 (4H, m), 7.34 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.61 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1738, 1675, 1353, 1156.

# 実施例14

N - [3 - (3 - T = 5) / T = 2 - (E) - (E) - T = 2 - (E) - (E)

WO 02/081448

PCT/JP02/03355

135

<u>ロー4-(1-フェニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸</u> 2塩酸塩 (例示化合物番号511)

実施例13で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-フェニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル(676mg)を3N塩酸(9ml)及びジオキサン(3ml)の混合溶媒に溶解し、80℃で6時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:40%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸(10ml)に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物385mg(収率53%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.88-2.08 (2H, m), 2.10-2.32 (2H, m), 3.04-3.91 (4H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.82 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.11 (1H, m), 7.26-7.49 (4H, m), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1733, 1676, 1349, 1155.

#### 実施例15

N-[3-(3-P=3)/7+2] - 2-(E) - プロペニル] - N-[3-0] - 0-4-(1-X++シカルボニルメチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] ス ルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号8)

参考例37で得られたN-[3-クロロ-4-(1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル(1700mg)をジクロロメタン(30m1)及びエタノール(15m1)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で7時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(20m1)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(227mgを水10m1に溶解)及び28%アンモニア水(0.42m1)を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に4N塩

化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:35%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物950mg(収率48%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.84-2.32 (4H, m), 2.90-3.68 (4H, m), 3.76 (3H, s), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.30 (2H, m), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.63 及び 4.84 (計 1H, 各 m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.30 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1742, 1675, 1353, 1156.

### 実施例16

N-[3-(3-r)] - N-[4-(1-r)] - N-[4-(1-r)]

実施例15で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(810mg)を3N塩酸(30ml)に溶解し、60℃で15時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:15%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物581mg(収率76%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.91-2.07 (2H, m), 2.14-2.28 (2H, m), 3.00-3.90 (4H, m), 4.16 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.65 及び 4.84 (計 1H, 各 m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, m), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.72 (2H, m), 7.91 (1H, s);

137

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1737, 1676, 1348, 1155.

#### 実施例17

N-[4-(1-Pセチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]-N-[3-(3-Pミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 塩酸塩 (例示化合物番号9)

参考例39で得られたN- [4-(1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ)-3
-クロロフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]
スルファモイル酢酸エチル(733mg)をジクロロメタン(30ml)及びエタノール(15ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で5時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(20ml)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(175mgを水10mlに溶解)及び28%アンモニア水(0.22ml)を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:35%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物488mg(収率64%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.55 (1H, m), 1.65 (1H, m), 1.84 (1H, m), 1.93 (1H, m), 2.01 (3H, s), 3.28-3.44 (2H, m), 3.56-3.72 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.75 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.29 (1H, d, J=9.0), 7.38 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.57 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1739, 1677, 1354, 1157.

#### 実施例18

N- [4-(1-Pセチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]-N- [3-(3-Pミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル] スルファモイル酢酸

### 塩酸塩 (例示化合物番号513)

実施例17で得られたN-[4-(1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ)-3
-クロロフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]
スルファモイル酢酸エチル 塩酸塩(352mg)を3N塩酸(20m1)に溶解し、60℃で6時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:25%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸(0.50m1)に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物109mg(収率32%)を無色無定形固体として得た。
<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:1.54(1H, m), 1.65(1H, m), 1.83(1H, m), 1.92(1H, m), 2.00(3H, s), 3.30-3.70(4H, m), 3.83(2H, s), 4.48(2H, d, J=6.0), 4.71(1H, m), 6.44(1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.53(1H, d, J=16.0), 7.26(1H, d, J=9.0), 7.48(1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.52(1H, t, J=8.0), 7.66(1H, d, J=8.0), 7.68(1H, d, J=2.5), 7.71(1H, d, J=8.0), 7.85(1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1682, 1345, 1152.

#### 実施例19

N-[3-(3-r)]-N-[4-(1-r)]-N-

参考例43で得られたN-[4-(1-カルバモイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル(1015mg)をジクロロメタン(30ml)及びエタノール(15ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で6時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(20ml)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(194mgを水10mlに溶解)及び28%アンモニア水(0.36ml)を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A;YMC、溶出溶媒:30%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N

塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物737mg(収率66%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.46-1.58 (2H, m), 1.80-1.89 (2H, m), 3.15-3.24 (2H, m), 3.49-3.60 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.68 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.28 (1H, d, J=9.0), 7.38 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.57 (1H, d, J=2.5), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1738, 1675, 1352, 1156.

### 実施例20

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(1-カルバモイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]スルファモイル 酢酸 塩酸塩 (例示化合物番号514)

実施例19で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(1-カルバモイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]スルファモイル酢酸エチル 塩酸塩(600mg)を3N塩酸(20m1)に溶解し、60℃で5時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:20%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水及びジオキサン(1滴)に懸濁し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物466mg(収率81%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.48-1.58 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 3.14-3.24 (2H, m), 3.50-3.60 (2H, m), 4.27 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.67 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.38 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.57 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1676, 1348, 1155.

WO 02/081448 PCT/JP02/03355

実施例21

N-[3-(3-7ミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-メタンスルホニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 塩酸塩 (例示化合物番号11)

参考例47で得られたN-[3-クロロ-4-(1-メタンスルホニルピペリジンー4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル(835mg)をジクロロメタン(30ml)及びエタノール(15ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で6時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(20ml)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(150mgを水10mlに溶解)及び28%アンモニア水(0.19ml)を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A;YMC、溶出溶媒:40%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物685mg(収率75%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.72-1.82 (2H, m), 1.93-2.03 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.12-3.22 (2H, m), 3.24-3.40 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.70 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.28 (1H, d, J=9.0), 7.39 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.58 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.85 (1H, s); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1739, 1677, 1346, 1156.

### 実施例22

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロ ロ-4-(1-メタンスルホニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモ イル酢酸 塩酸塩 (例示化合物番号515)

実施例21で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-メタンスルホニルピペリジン-4-イルオキシ)

フェニル] スルファモイル酢酸エチル 塩酸塩(502mg)を3N塩酸(20m1)及びジオキサン(5m1)の混合溶媒に溶解し、60℃で5時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: $25\sim50$ %アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 346mg(収率 72%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.72-1.82 (2H, m), 1.93-2.03 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.12-3.20 (2H, m), 3.23-3.40 (2H, m), 4.04 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.68 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.26 (1H, d, J=9.0), 7.44 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.63 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1679, 1344, 1155.

# 実施例23

N-[3-(3-PSS)/フェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(2-ピリジル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号12)

参考例51で得られたN-[3-クロロー4-[1-(2-ピリジル)ピペリジンー4-イルオキシ]フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル(1095mg)をジクロロメタン(30ml)及びエタノール(15ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で6時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(20ml)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(197mgを水10mlに溶解)及び28%アンモニア水(0.37ml)を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A;YMC、溶出溶媒:50%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物533mg(収率42%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.72-1.84 (2H, m), 2.01-2.13 (2H, m), 3.68-3.79 (2H, m), 3.88-3.99 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.43 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.85 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 6.92 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=9.0), 7.32-7.44 (1H, m), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.90 (1H, s), 7.96 (1H, m), 8.02 (1H, d, J=4.5);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1738, 1674, 1353, 1155.

# 実施例24

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロ D-4-[1-(2-ピリジル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号 5 1 6)

実施例23で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(2-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(533mg)を3N塩酸(30m1)に溶解し、60℃で6時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:30~50%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物427mg(収率84%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.71-1.82 (2H, m), 2.01-2.12 (2H, m), 3.63-3.75 (2H, m), 3.85-3.97 (2H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.84 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 6.89 (1H, m), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.30-7.40 (1H, m), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s), 7.93 (1H, m), 8.02 (1H, J=6.0);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1733, 1676, 1349, 1155.

実施例25

N-[3-(3-7ミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(3-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号13)

参考例55で得られたN-[3-クロロ-4-[1-(3-ピリジル) ピペリジンー4ーイルオキシ] フェニル] -N-[3-(3-シアノフェニル) -2-(E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル(490mg) をジクロロメタン(15ml) 及びエタノール(15ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(9ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(79mgを水3mlに溶解)及び28%アンモニア水(0.17ml)を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:40%アセトニトリル/水)で精製することにより、無定形固体306mgを得た。この固体44mgをエタノール(4ml)に溶解し、4N塩化水素ジオキサン溶液(0.05ml)を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物47mg(収率58%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.69-1.82 (2H, m), 1.96-2.08 (2H, m), 3.42 (2H, m), 3.66 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.43 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.75 (1H, dd, J=9.0, 5.0), 7.89 (1H, s), 8.03 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.15 (1H, d, J=5.0), 8.48 (1H, d, J=2.5); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1737, 1675, 1352, 1155.

## 実施例26

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(3-ピリジル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号 5 1 7)

実施例25で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(3-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル(247mg)を3N塩酸(12ml)に溶解し、60℃で4時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:27%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸(10ml)に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物427mg(収率84%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 1.69-1.81 (2H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 3.42 (2H, m), 3.67 (2H, m), 4.29 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.77 (1H, dd, J=9.0, 5.5), 7.89 (1H, s), 8.04 (1H, dd, J=9.0, 2.0), 8.15 (1H, d, J=5.5), 8.48 (1H, d, J=2.0);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1731, 1675, 1348, 1154.

実施例27

参考例59で得られたN-[3-クロロ-4-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] <math>-N-[3-(3-シアノフェニル) -2-(E)-プロ

ペニル] スルファモイル酢酸エチル(637mg)をジクロロメタン(30ml)及びエタノール(15ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で5.5時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(20ml)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(115mgを水10mlに溶解)及び28%アンモニア水(0.21ml)を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-PackODS-A; YMC、溶出溶媒:27%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物456mg(収率62%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.72-1.82 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 3.71 (2H, m), 3.86 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.87 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.23 (2H, J=7.5), 7.34 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s), 8.24 (2H, d, J=7.5);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1738, 1675, 1352, 1155.

#### 実施例28

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号518)

実施例27で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニ

ル] -N- [3-クロロ-4- [1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(315mg)を3N塩酸(20m1)に溶解し、60℃で8時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:20%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸(0.50ml)に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物286mg(収率95%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.70-1.80 (2H, m), 1.99-2.09 (2H, m), 3.69 (2H, m), 3.85 (2H, m), 4.26 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.22 (2H, d, J=7.5), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s), 8.24 (2H, d, J=7.5);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1731, 1675, 1347, 1154.

### 実施例29

N-[3-(3-P=3)/2 + 2 - (E) - (E) - 2 - (E) -

参考例63で得られたN-[3-クロロー4-[1-(2-ピリミジル)ピペリジンー4-イルオキシ]フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル(1590mg)をジクロロメタン(30ml)及びエタノール(15ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で7時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(20ml)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(285mgを水10mlに溶解)及び28%アンモニア水(0.53ml)を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-PackODS-A;YMC、溶出溶媒:27%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に

付すことにより、標記化合物 1 2 8 0 mg(収率 7 0 %)を無色無定形固体として得た。  $^{1}$ H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.58-1.68 (2H, m), 1.89-1.99 (2H, m), 3.68 (2H, m), 4.04 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 6.63 (1H, t, J=4.5), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.39 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.57 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s), 8.36 (2H, d, J=4.5);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1740, 1676, 1348, 1151.

# 実施例30

N-[3-(3-7ミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(2-ピリミジル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号519)

実施例29で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(2-ピリミジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(800mg)を3N塩酸(40m1)に溶解し、60℃で9時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:35~50%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物673mg(収率88%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.60-1.70 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 3.60-3.80 (2H, m), 4.00-4.10 (2H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.81 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 6.68 (1H, t, J=5.0), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.58 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s), 8.40 (2H, J=5.0);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1732, 1675, 1345, 1154.

## 実施例31

N-[3-(3-7ミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロD-4-[1-(3-ピリジルメチル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 3塩酸塩 (例示化合物番号 16)

参考例67で得られたN-[3-クロロ-4-[1-(3-ピリジルメチル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] -N-[3-(3-シアノフェニル) -2-(E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル(945mg) をジクロロメタン(30ml) 及びエタノール(15ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で6.5時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(20ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(166mgを水10mlに溶解) 及び28%アンモニア水(0.31ml) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:25%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物328mg(収率29%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.96-2.09 (2H, m), 2.18-2.31 (2H, m), 3.07 (2H, m), 3.33 及び 3.46 (計 2H, 各 m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.42-4.52 (2H, m), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.62 及び 4.89 (計 1H, 各 m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.30 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.58 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.75 (1H, m), 7.87 (1H, s), 8.36-8.48 (1H, m), 8.79 (1H, d, J=4.5), 8.96 (1H, m);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1736, 1674, 1350, 1154.

## 実施例32

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロ D-4-[1-(3-ピリジルメチル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スル ファモイル酢酸 3塩酸塩 (例示化合物番号520)

実施例31で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニ

ル] -N- [3-クロロ-4- [1- (3-ピリジルメチル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 3塩酸塩 (175mg) を3N塩酸 (10ml) に溶解し、60℃で8時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:15~20%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物74mg (収率44%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.97-2.12 (2H, m), 2.17-2.34 (2H, m), 3.00-3.17 (2H, m), 3.33 及び 3.46 (計 2H, 各 m), 4.27 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.48-4.56 (2H, m), 4.62 及び 4.90 (計 1H, 各 m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.30 (1H, m), 7.36-7.45 (1H, m), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.58 (1H, s), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.83-7.93 (2H, m), 8.60 (1H, m), 8.86 (1H, d, J=5.0), 9.06 (1H, m);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1731, 1675, 1347, 1155.

#### 実施例33

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロ ロ-4-[1-(4-ピリジルメチル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スル ファモイル酢酸エチル 3塩酸塩 (例示化合物番号17)

参考例72で得られたN~[3-クロロ-4~[1-(4-ピリジルメチル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] -N~[3-(3-シアノフェニル) -2-(E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル(971mg) をジクロロメタン(30m1) 及びエタノール(15m1) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で7時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(20m1) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(171mgを水10m1に溶解) 及び28%アンモニア水(0.32m1) を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-PackODS-A; YMC、溶出溶媒:10~35%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無

定形固体を1N 塩酸水溶液に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、 凍結乾燥に付すことにより、標記化合物580mg(収率49%)を無色無定形固体と して得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.98-2.16 (2H, m), 2.16-2.40 (2H, m), 3.07 (2H, m), 3.32 及び 3.44 (計 2H, 各 m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.44-4.56 (2H, m), 4.62 及び 4.90 (計 1H, 各 m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.30 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.58 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s), 8.00 (2H, m), 8.82 (2H, m);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1737, 1675, 1351, 1155.

# 実施例34

N-[3-(3-r)] - N-[3-r] - N-[3-r]

実施例33で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(4-ピリジルメチル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 3塩酸塩(440mg)を3N塩酸(10ml)に溶解し、60℃で2時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:10~20%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸水溶液に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物155mg(収率37%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 1.97-2.16 (2H, m), 2.16-2.40 (2H, m), 3.10 (2H, m), 3.32 及び 3.44 (計 2H, 各 m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.56 (2H, m), 4.61 及び 4.90 (計 1H, 各 m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, s), 7.71 (2H, m), 7.90 (1H, s), 8.18 (2H, m), 8.91 (2H, m);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1731, 1675, 1347, 1154.

### 実施例35

N-[3-(3-P=3)/2+2-N)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロ ロ-4-[1-[2-(2-ピリジル) エチル] ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 3塩酸塩 (例示化合物番号18)

参考例77で得られたN- [3-クロロー4- [1- [2-(2-ピリジル) エチル] ピペリジン-4-イルオキシ] - N - [3-(3-シアノフェニル) - 2-(E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル(1727mg)をジクロロメタン(30m1)及びエタノール(15m1)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で6.5時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(20m1)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(296mgを水10m1に溶解)及び28%アンモニア水(0.72m1)を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-PackODS-A; YMC、溶出溶媒:25~30%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物944mg(収率45%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.23 (3H, t, J=7.0), 2.00-2.12 (2H, m), 2.21-2.33 (2H, m), 3.10-3.70 (4H, m), 3.48-3.60 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.82 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.67-7.75 (1H, m), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.80 (1H, m), 7.90 (1H, s), 8.26 (1H, m), 8.73 (1H, d, J=5.0);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1736, 1674, 1350, 1154.

### 実施例36

N - [3 - (3 - 7)] + [3 - 7] + [3 -

PCT/JP02/03355

<u>ロ-4-[1-[2-(2-ピリジル) エチル] ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 3塩酸塩</u> (例示化合物番号522)

実施例35で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-[2-(2-ピリジル) エチル] ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 3塩酸塩(400mg)を3N塩酸(20m1)に溶解し、60℃で4.5時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:17%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物201mg(収率52%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 2.00-2.12 (2H, m), 2.20-2.32 (2H, m), 3.20-3.60 (4H, m), 3.39-3.48 (2H, m), 3.50-3.59 (2H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.81 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.50-7.58 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.58-7.66 (1H, m), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s), 8.07 (1H, m), 8.65 (1H, d, J=4.5);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1730, 1675, 1347, 1154.

# 実施例37

N-[3-(3-r)] - N-[3-r] - N-[3-r]

参考例 81で得られた $N-[3-DDD-4-(1-シDDペンチルピペリジン-4-1ルオキシ) フェニル] <math>-N-[3-(3-\upsilon P)/フェニル) -2-(E)-プロペニル]$  スルファモイル酢酸エチル(1.30g)をジクロロメタン(30m1)及びエタノール(15m1)の混合溶媒に溶解し、水冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 6 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(20m1)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(0.24gを水10m1に溶解)及び 28%アンモ

ニア水 (0.45ml) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:25%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸に溶解し、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物1.20g (収率80%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.47-1.60 (2H, m), 1.64-1.76 (2H, m), 1.76-1.90 (2H, m), 1.94-2.12 (4H, m), 2.16-2.36 (2H, m), 3.02 (2H, m), 3.32-3.55 (3H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.68 及び 4.92 (計 1H, 各 m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, m), 7.42 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.68-7.76 (2H, m), 7.92 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1739, 1674, 1354, 1156.

# 実施例38

N-[3-(3-R)] - N-[3-R] - N-[3-R]

実施例37で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(790mg)を3N塩酸(20m1)に溶解し、60℃で4.5時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:20%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物522mg(収率69%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.48-1.63 (2H, m), 1.63-1.76 (2H, m), 1.76-1.88 (2H, m), 1.93-2.10 (4H, m), 2.15-2.35 (2H, m), 2.91-3.13 (2H, m), 3.20-3.59 (3H, m), 4.26 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.66 及び 4.91 (計 1H, 各 m),

6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.61 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.90 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1732, 1676, 1348, 1155.

# 実施例39

 $N-[3-(3-P \in \mathcal{Y})] - 2-(E) - \mathcal{Y}$  -N-[3-D] -N-[

参考例89で得られたN-[3-クロロー4-(1, 2-ジメチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル(1100mg)をジクロロメタン(20m1)及びエタノール(20m1)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で4時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(25m1)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(240mgを水5m1に溶解)及び28%アンモニア水(0.54m1)を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:25%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体をエタノール(5m1)に溶解し、4N塩化水素ジオキサン溶液(0.40m1)を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物420mg(収率33%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.33 (3H, d, J=6.5), 1.70-1.85 (1H, m), 1.85-2.00 (1H, m), 2.20-2.35 (2H, m), 2.75 (3H, s), 3.05-3.15 (1H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.65 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1738, 1675.

実施例40

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロ ロ-4-(1, 2-ジメチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル 酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号524)

実施例39で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1, 2-ジメチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(260mg)を3N塩酸(20m1)に溶解し、60℃で4時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:15%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物220mg(収率89%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.33 (3H, d, J=6.5), 1.70-1.80 (1H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 2.20-2.35 (2H, m), 2.76 (3H, s), 3.05-3.15 (1H, m), 3.20-3.35 (1H, m), 3.45-3.60 (1H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.64 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1733, 1676.

#### 実施例41

参考例 95で得られたN-[3-DDD-4-(T)] (インドリジン-7-T (ルオキシ) フェニル -N-[3-(3-2)] (-2-(E) (-2-(E) (-2-(E) (-2-(E) ) スルファモイル酢酸エチル(-2-(E) (-2-(E) ) 及びエタノール(-2-(E) (-2-(E) ) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で -2-(E) (-2-(E) ) に溶解し、塩化アンした。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(-2-(E) (-2-(E) ) に溶解し、塩化アン

モニウム水溶液 (130mgを水5mlに溶解)及び28%アンモニア水 (0.29ml) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPL C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:20%アセトニトリル/水)で精製した。 得られた無定形固体をエタノール (5ml) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.20ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物140mg (収率20%) を黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.60-2.35 (8H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.98 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.30-7.35 (1H, m), 7.40-7.45 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.55-7.65 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1738, 1675.

# 実施例42

N-[3-(3-Y=3)/7+2-N)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(インドリジン-7-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩(例示化合物番号525)

実施例41で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(インドリジン-7-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(130mg)を3N塩酸(15ml)に溶解し、60℃で3時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:15%アセトニトリル/水)で精製した。得

られた無定形固体を1N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物110mg(収率88%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.60-2.35 (8H, m), 2.95-3.10 (2H, m), 3.15-3.50 (3H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.99 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.30-7.35 (1H, m), 7.40-7.45 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.55-7.65 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1734, 1675.

### 実施例43

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号57)

参考例99で得られたN-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル(570mg)をジクロロメタン(20ml)及びエタノール(20ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で4時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(20ml)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(140mgを水5mlに溶解)及び28%アンモニア水(0.31ml)を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC

(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 17.5%アセトニトリル/水)で精製した。 得られた無定形固体をエタノール(10ml)に溶解し、4N塩化水素ジオキサン溶液(0.22ml)を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物150mg(収率22%)を淡黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.85-2.05 (2H, m), 2.05-2.25 (2H, m), 2.73 (3H, s), 3.00-3.15 (2H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.34 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.50-4.60 及び 4.70-4.80 (計 1H, 各 m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.00-7.10 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.85 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.85 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.85 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.85 (1H, d, J=8.0), 7.85 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.85 (1H, d, J=8.0), 7.85 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.85 (1H, d, J=8.0), 7.85 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.85 (1H, d, J=8.0

d, J=8.0, 7.88 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1738, 1674.

#### 実施例44

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号561)

実施例 43 で得られた  $N-[3-(3-7 \le 3)/7 = 2-(E)-7 □ペニル] -N-[4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩(<math>250$  mg)を 3N 塩酸(30 m 1)に溶解し、60  $\mathbb C$  で 3 時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:10 % P セトニトリル/水)で精製した。 得られた無定形固体を 1N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 160 mg(収率 58 %)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.80-1.95 (1H, m), 1.95-2.05 (1H, m), 2.05-2.25 (2H, m), 2.70-2.80 (3H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 4.20 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.53 及び 4.74 (計 1H, 各 m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.02 (1H, d, J=9.0), 7.05 (1H, d, J=9.0), 7.39 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 1733, 1676.

## 実施例45

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルフェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号85)

参考例104で得られたN-[3-(3-)アノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(1-)メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチ

ルフェニル] スルファモイル酢酸エチル(1298mg)をジクロロメタン(30ml)及びエタノール(15ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で6.5時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(20ml)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(246mgを水10mlに溶解)及び28%アンモニア水(0.32ml)を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-PackODS-A; YMC、溶出溶媒:25%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物1115mg(収率74%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.91 及び 2.06 (計 2H, 各 m), 2.17-2.27 (2H, m), 2.73 (3H, m), 2.87 及び 3.50 (計 2H, 各 m), 3.37 及び 3.44 (計 2H, 各 m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.45 (2H, m), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.74 及び 5.00 (計 1H, 各 m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.39 及び 7.45 (計 1H, 各 d, J=10.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.65-7.74 (4H, m), 7.89 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1739, 1676, 1353, 1155.

#### 実施例46

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(1 -メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルフェニル]スルファ モイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号589)

実施例45で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)ープロペニル]-N-[4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルフェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(803mg)を3N塩酸(20ml)に溶解し、60℃で8時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:17%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物607mg(収率79%)を無色無定形固体として得た。

¹H NMR (500MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm: 1.93 及び 2.17 (計 2H, 各 m), 2.28 及び 2.39 (計 2H, 各 m), 2.90 (3H, m), 3.10-3.25 (2H, m), 3.47 及び 3.60 (計 2H, 各 m), 4.12 (2H, s), 4.55 (2H, d, J=6.5), 5.00 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.30 及び 7.36 (計 1H, 各 m), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.65 (1H, d, J=8.0) 7.71 (1H, d, J=8.0) 7.72-7.80 (2H, m), 7.80 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1733, 1676, 1350, 1154.

# 実施例47

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-ホルムイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2.塩酸塩 (例示化合物番号22)

(a) N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例70で得られたN- [4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]-N- [3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル(1200mg)をジクロロメタン(30m1)及びエタノール(20m1)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で6時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(20m1)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(208mgを水10m1に溶解)及び28%アンモニア水(0.40m1)を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack

WO 02/081448

ODS-A; YMC、溶出溶媒:20%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体をメタノール(20ml)に溶解し、4N塩化水素ジオキサン溶液(0.50ml)を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物662mg(収率56%)を淡黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.88 (2H, m), 2.10 (2H, m), 3.08 (2H, m), 3.17 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.78 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.30 (1H, d, J=9.5), 7.41 (1H, dd, J=9.5, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1737, 1675.

(b) N-[3-(3-P=3)/7+2-N)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-0)-4-(1-ホルムイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

実施例47(a)で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(0.79g)をエタノール(25ml)に溶解し、室温でエチルホルムイミデート塩酸塩(0.29g)及びトリエチルアミン(0.72ml)を加えた後、同温で16時間放置した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液(10ml)を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:20%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体をエタノール(10ml)に溶解し、4N塩化水素ジオキサン溶液(2ml)を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物0.50g(収率61%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.73-1.87 (2H, m), 1.99-2.10 (2H, m), 3.57-3.68 (2H, m), 3.71-3.78 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.81-4.86 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, t)

J=8.0), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.69-7.75 (2H, m), 7.90 (1H, s), 7.99 (1H, dd, J=15.0, 7.0);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1737, 1702, 1675, 1351, 1155.

## 実施例48

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロ ロ-4-(1-ホルムイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモ イル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号526)

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.73-1.87 (2H, m), 1.98-2.11 (2H, m), 3.57-3.79 (4H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.79-4.86 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s), 7.99 (1H, dd, J=15.0, 7.0);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1731, 1703, 1675, 1347, 1154.

### 実施例49

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(1-イミノプロピル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号23)

実施例47(a)で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロー4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(0.77g)をエタノール(25m1)に溶解し、室温で、ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ、第98巻、第567頁(1976年)[J.Amer.Chem.Soc.,98,567(1976)]に記載の方法に従いプロピオニトリルより合成されたエチルプロピオンイミデート塩酸塩(0.54g)及びトリエチルアミン(0.88m1)を加えた後、同温で22時間放置した。反応の進行が遅いため、エチルプロピオンイミデート塩酸塩(0.18g)及びトリエチルアミン(0.35m1)を加え、室温でさらに4.5時間撹拌した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液(10m1)を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:25%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体をエタノール(10m1)に溶解し、4N塩化水素ジオキサン溶液(2m1)を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物0.57g(収率67%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.15 (3H, t, J=7.5), 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.74-1.83 (2H, m), 2.01-2.10 (2H, m), 2.61 (2H, q, J=7.5), 3.58-3.77 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=5.5), 4.80-4.89 (1H, m), 6.45 (1H

dt, J=15.5, 5.5), 6.58 (1H, d, J=15.5), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.69-7.74 (2H, m), 7.90 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1738, 1671, 1619, 1352, 1157.

## 実施例50

N-[3-(3-7ミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(1-イミノプロピル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号527)

実施例49で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(1-イミノプロピル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(0.42g)を3N塩酸(15ml)に溶解し、60℃で6.5時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:18%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸(3ml)に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物0.37g(収率93%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.15 (3H, t, J=7.5), 1.71-1.87 (2H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 2.63 (2H, q, J=7.5), 3.59-3.81 (4H, m), 4.30 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=5.5), 4.81-4.88 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.34 (1H, d, J=9.0), 7.43 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.70-7.76 (2H, m), 7.94 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1734, 1671, 1620, 1349, 1156.

#### 実施例51

実施例 4 7 (a) で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(0.69g)をエタノール(20m1)に溶解し、室温で、エチルペンズイミデート 塩酸塩(0.63g)及びトリエチルアミン(0.94m1)を加え、60℃で2.5時間撹拌した後、室温で16.5時間放置した。さらに60℃で11.5時間撹拌した後、室温で60.5時間放置した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液(5m1)を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:25%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体をエタノール(5m1)に溶解し、4N塩化水素ジオキサン溶液(2m1)を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物0.36g(収率45%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.73-1.81 (1H, m), 1.90-2.03 (2H, m), 2.17-2.24 (1H, m), 3.30-3.51 (2H, m), 3.78-3.86 (1H, m), 3.89-3.95 (1H, m), 4.18 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (1H, d, J=6.0), 4.83-4.88 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.53-7.73 (9H, m), 7.88 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1738, 1671, 1605, 1353, 1156.

# 実施例52

N- [3-(3-アミジノフェニル) -2-(E) -プロペニル] -N- [4-[1 -イミノフェニルメチルピペリジン-4-イルオキシ] -3-クロロフェニル] スルフ ァモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号528)

実施例51で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニ

ル] -N- [4-(1-イミノフェニルメチルピペリジン-4-イルオキシ) -3-クロロフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(0.25g)を3N塩酸(12m1)に溶解し、60℃で3時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:20%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸(3m1)に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物0.21g(収率89%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.70-1.78 (1H, m), 1.88-2.02 (2H, m), 2.14-2.22 (1H, m), 3.28-3.50 (2H, m), 3.83-3.90 (1H, m), 3.91-4.01 (1H, m), 4.27 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=5.0), 4.82-4.89 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 5.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.51-7.71 (9H, m), 7.90 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1733, 1673, 1605, 1349, 1155.

### 実施例53

N-[3-(3-P=3)/2+2+N)-2-(E)-2+2+N-[3-D-1]-N-

実施例47(a)で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(0.75g)をエタノール(25ml)に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナシ

ョナル、第24巻、第147頁(1992年)[Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)] に記載の方法に従い2-ピロリジノンより合成された5-メトキシー3, 4-ジヒドロー2H-ピロール(0.25g)及びトリエチルアミン(0.69ml)を加え、同温で10時間撹拌した後、84時間放置した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液(10ml)を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:25%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体をエタノール(10ml)に溶解し、4N塩化水素ジオキサン溶液(2ml)を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物0.52g(収率62%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.75-1.86 (2H, m), 2.02-2.14 (4H, m), 2.97 (2H, t, J=8.0), 3.50-3.91 (6H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.81-4.87 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.34 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.70-7.74 (2H, m), 7.91 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1738, 1672, 1352, 1156.

# 実施例 5 4

N-[3-(3-r)] N-[3-(E)] N-[3-r] N-[3-r

 ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(0.36g)を3N塩酸(15ml)に溶解し、60℃で6時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:15~18%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸(3ml)に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物0.32g(収率90%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.73-1.88 (2H, m), 2.00-2.14 (4H, m), 2.97 (2H, t, J=8.0), 3.50-3.88 (6H, m), 4.30 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=5.5), 4.81-4.88 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.34 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.71-7.76 (2H, m), 7.93 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1734, 1672, 1350, 1155.

# 実施例55

WO 02/081448

実施例47(a)で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(0.81g)をエタノール(20ml)に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第24巻、第147頁(1992年)[Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)]に記載の方法に従いピペリジン-2-オンより合成された6-エトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロピリジン(0.33g)及びトリエチルアミン(0.74ml)を加え、35℃で3.5時間撹拌した後、室温で11時間放置し、さらに45℃で24時間撹拌した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液(5ml)を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:23%アセトニトリ

ル/水)で精製した。得られた無定形固体をエタノール(5 m l) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液(1 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0.2 lg(収率 23%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.65-1.80 (6H, m), 2.00-2.09 (2H, m), 2.66-2.72 (2H, m), 3.30-3.36 (2H, m), 3.49-3.75 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=5.5), 4.81-4.87 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.53-7.59 (2H, m), 7.69-7.74 (2H, m), 7.90 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1738, 1674, 1637, 1354, 1155.

# 実施例56

D-4-[1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン-6-イル) ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号530) 実施例55で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニ ル] -N-[3-クロロー4-[1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン-6-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (0.28g) を3N 塩酸(12ml)に溶解し、60℃で5時間撹拌した。反応液 を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、 溶出溶媒:18%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸 (3ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に 付すことにより、標記化合物0.19g(収率71%)を無色無定形固体として得た。 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.64-1.81 (6H, m), 1.99-2.08 (2H, m), 2.67-2.72 (2H, m), 3.30-3.37 (2H, m), 3.55-3.78 (4H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80-4.87 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.53-7.59 (2H, m), 7.67-7.74 (2H, m), 7.88 (1H, s);

170

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1734, 1675, 1637, 1352, 1156.

### 実施例57

N-[3-(3-r)] N-[3-(E)] N-[3-r] N-[3-r

実施例47(a)で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(0.75g)をエタノール(25ml)に溶解し、室温で、7-メトキシー3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-アゼピン(0.39g)及びトリエチルアミン(0.85ml)を加え、同温で7時間撹拌した後、15時間放置した。反応の進行が遅いため、7-メトキシー3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-アゼピン(0.22g)及びトリエチルアミン(0.51ml)を加え、45℃で12時間撹拌した後、室温で11時間放置し、さらに45℃で10時間撹拌した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液(5ml)を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:25%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体をエタノール(5ml)に溶解し、4N塩化水素ジオキサン溶液(2ml)を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物0.30g(収率35%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.21 (3H, t, J=7.0), 1.52-1.63 (4H, m), 1.68-1.81 (4H, m), 2.04-2.10 (2H, m), 2.84-2.88 (2H, m), 3.36-3.42 (2H, m), 3.62-3.91 (4H, m), 4.18 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.81-4.87 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.52-7.59 (2H, m), 7.66-7.74 (2H, m), 7.88 (1H, s); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1738, 1674, 1628, 1353, 1156.

 $N-[3-(3-P \le y)/7 x = N)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-アゼピン-7-イル)ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号531)$ 

実施例57で得られたN- [3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン-7-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩(0.24g)を3N塩酸(10ml)に溶解し、60℃で6時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:18%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸(3ml)に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物0.18g(収率76%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.52-1.62 (4H, m), 1.67-1.82 (4H, m), 2.00-2.09 (2H, m), 2.84-2.88 (2H, m), 3.43-3.49 (2H, m), 3.63-3.91 (4H, m), 4.27 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=5.5), 4.80-4.86 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.51-7.61 (2H, m), 7.68-7.75 (2H, m), 7.89 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1734, 1675, 1628, 1351, 1156.

### 実施例59

イルオキシ)フェニル] -N- [3-(3-シアノフェニル) -2-(E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル(1.46g) をジクロロメタン(50ml) 及びエタノール(25ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を1時間通じた後、密栓をして室温で8時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(40ml)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(0.30gを水15mlに溶解)及び28%アンモニア水(0.58ml)を加えた後、室温で12時間放置した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-PackODS-A; YMC、溶出溶媒:15%アセトニトリル/水)で精製することにより、標記化合物0.98g(収率68%)を淡黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.83 (2H, m), 2.10 (2H, m), 3.05 (2H, m), 3.19 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.34 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.66 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.04 (2H, d, J=8.5), 7.39 (2H, d, J=8.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1737, 1675.

実施例 5 9 (a) で得られたN- [3-(3-アミジノフェニル) -2-(E) -プロペニル] -N- [4-(ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(0.52g)をエタノール(5ml)に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第24巻、第147頁(1992年)[Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)]に記載の方法に従い2-ピロリジノンより合成された5-メトキシー3, 4-ジヒドロ-2H-ピロール(0.26g)及びトリエチルアミン(0.60ml)を加え、同温で29時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:25%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体をエタノール

(40ml)に溶解し、4N塩化水素ジオキサン溶液(0.75ml)を加えた後、 減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物0.43g(収率77%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.68-1.80 (2H, m), 2.00-2.14 (4H, m), 2.96 (2H, t, J=8.0), 3.46-3.87 (6H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.34 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.67-4.73 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.04 (2H, d, J=9.0), 7.39 (2H, d, J=9.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.68-7.73 (2H, m), 7.88 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1738, 1671, 1349, 1157.

#### 実施例60

N- [3-(3-アミジノフェニル) -2-(E) -プロペニル] -N- [4-[1 -(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号585)

実施例 5 9 (b) で得られたN- [3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(0.38g)を3N塩酸(10ml)に溶解し、60℃で4時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:15%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸(3ml)に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物0.21g(収率59%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.68-1.80 (2H, m), 2.00-2.13 (4H, m), 2.96 (2H, t, J=8.0), 3.46-3.72 (5H, m), 3.83-3.92 (1H, m), 4.20 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=5.5), 4.67-4.73 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.54 (1H, d, J=16.0), 7.04 (2H, d, J=9.0), 7.39 (2H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.71(2H, d, J=8.0), 7.90 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1733, 1672, 1347, 1155.

## 実施例61

実施例 5 9 (a) で得られた N- [3-(3-アミジノフェニル) -2-(E) -プロペニル] -N- [4-(ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(0.50g)をエタノール(5ml)に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第24巻、第147頁(1992)[に記載の方法に従いピペリジン-2-オンより合成された6-エトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロピリジン(0.31g)及びトリエチルアミン(0.60ml)を加え、同温で4日間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 HPLC(YMC-Pack ODS-A;YMC、溶出溶媒:25%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体をエタノール(25ml)に溶解し、4N塩化水素ジオキサン溶液(2ml)を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物0.27g(収率47%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.65-1.78 (6H, m), 1.99-2.07 (2H, m), 2.68-2.72 (2H, m), 3.29-3.36 (2H, m), 3.44-3.55 (2H, m), 3.70-3.90 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.34 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=5.5), 4.68-4.74 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.03 (2H, d, J=9.0), 7.39 (2H, d, J=9.0), 7.55 (1H, t, J=7.7Hz), 7.68-7.73 (2H, m), 7.88 (1H, s);

175

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1738, 1674, 1637, 1351, 1157.

#### 実施例62

N-[3-(3-7ミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(2,3,4,5-テトラヒドロピリジン-6-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号586)

実施例 6 1 で得られた N ー [3 ー (3 ー アミジノフェニル) ー 2 ー (E) ープロペニル] ー N ー [4 ー [1 ー (2, 3, 4, 5 ー テトラヒドロピリジンー 6 ー イル) ピペリジンー 4 ー イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0. 7 6 g) を 3 N 塩酸 (15 m l) に溶解し、60℃で6時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:20%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1 N 塩酸 (5 m l)に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0. 60 g (収率 8 3 %)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.65-1.78 (6H, m), 2.00-2.07 (2H, m), 2.68-2.71 (2H, m), 3.30-3.55 (4H, m), 3.70-3.87 (2H, m), 4.21 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=5.5), 4.67-4.73 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.03 (2H, d, J=9.0), 7.39 (2H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.67-7.73 (2H, m), 7.87 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1734, 1674, 1637, 1348, 1156.

# 実施例63

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1 -(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン-7-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号83) 実施例59(a)で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(0.51g)をエタノール(5ml)に溶解し、室温で、7-メ トキシー3, 4, 5, 6ーテトラヒドロー2Hーアゼピン(0.34g)及びトリエチルアミン(0.60ml)を加え、同温で18時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:25%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体をエタノール(5ml)に溶解し、4N塩化水素ジオキサン溶液(1ml)を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物0.14g(収率24%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.46-1.76 (8H, m), 2.01-2.10 (2H, m), 2.86-2.89 (2H, m), 3.45-3.50 (2H, m), 3.57-3.70 (2H, m), 3.85-3.97 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.34 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.70-4.76 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.39 (2H, d, J=9.0), 7.54 (2H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0Hz), 7.69-7.73 (2H, m), 7.90 (1H, s); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1737, 1674, 1629, 1351, 1158.

#### 実施例64

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-アゼピン-7-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号587)実施例63で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-アゼピン-7-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(0.96g)を3N塩酸(25m1)に溶解し、60℃で6時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:20%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸(5m1)に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物0.54g(収率59%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.53-1.64 (4H, m), 1.68-1.77 (4H, m),

2.02-2.10 (2H, m), 2.86-2.88 (2H, m), 3.45-3.50 (2H, m), 3.56-3.70 (2H, m),

3.78-3.97 (2H, m), 4.21 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.69-4.75 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.04 (2H, d, J=9.0), 7.40 (2H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=7.5), 7.69-7.72 (2H, m), 7.90 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1733, 1677, 1629, 1344, 1154.

#### 実施例65

N-[3-(3-7ミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ]-3-メチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号53)

参考例112で得られたN-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-メチルフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル(1.90g)をジクロロメタン(40ml)及びエタノール(40ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で5時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(45ml)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(0.34gを水15mlに溶解)及び28%アンモニア水(0.64ml)を加えた後、室温で13時間放置した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-PackODS-A;YMC、溶出溶媒:20%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体をメタノール(20ml)に溶解し、4N塩化水素酢酸エチル溶液(1ml)を加

えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 1.36g (収率 73%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.87 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.17 (3H, s), 3.07 (2H, m), 3.17 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.33 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.65 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.05 (1H, d, J=9.0), 7.24 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.29 (1H, d, J=2.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.71 (2H, m), 7.90 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1738, 1675.

実施例65(a)で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-メチル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル(700mg)をエタノール(15ml)に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第24巻、第147頁(1992年)[Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)]に記載の方法に従い2-ピロリジノンより合成された5-メトキシー3,4-ジヒドロ-2H-ピロール(405mg)及びトリエチルアミン(0.57ml)を加え、同温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:22%アセトニトリル/水)で精製することにより、無定形固体565mgを得た。この固体151mgをエタノール(4ml)に溶解し、4N塩化水素ジオキサン溶液(2ml)を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物157mg(収率66%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.72-1.85 (2H, m), 1.98-2.14 (4H, m), 2.16 (3H, s), 2.96 (2H, t, J=8.0), 3.46-3.81 (6H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.33 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.73 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0)

6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.07 (1H, d, J=9.0), 7.24 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.29 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1738, 1671, 1350, 1157.

## 実施例66

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1 -(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]-3-メチルフェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号557)

実施例 6 5 (b) で得られたN-  $[3-(3-P \le y)/7 = x = y)$  -2-(E)-y -2-(E

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.72-1.86 (2H, m), 1.97-2.14 (4H, m), 2.16 (3H, s), 2.96 (2H, m), 3.47-3.80 (5H, m), 3.72-3.82 (1H, m), 4.19 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.72 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.06 (1H, d, J=8.5), 7.25 (1H, dd, J=8.5, 2.5), 7.29 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s);

WO 02/081448 PCT/JP02/03355

180

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1733, 1672, 1347, 1155.

### 実施例67

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-メチル-4-[1-(2,3,4,5-テトラヒドロピリジン-6-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号 54)

実施例 6 5 (a) で得られたN- [3-(3-アミジノフェニル) -2-(E) ープロペニル] -N- [3-メチル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル (730mg) をエタノール (15ml) に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第24巻、第147頁 (1992年) [Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)]に記載の方法に従いピペリジン-2-オンより合成された6-エトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロピリジン (482mg) 及びトリエチルアミン (0.59ml) を加え、同温で2日間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:28%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体をエタノール (6ml) に溶解し、4N塩化水素ジオキサン溶液 (0.39ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物331mg (収率36%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.64-1.70 (6H, m), 1.96-2.08 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.70 (2H, t, J=6.0), 3.25-3.37 (2H, m), 3.46-3.83 (4H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.33 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.73 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.06 (1H, d, J=9.0), 7.24 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.29 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.90 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1738, 1674, 1637, 1351, 1157.

N-[3-(3-アミジノフェニル) -2-(E) -プロペニル] -N-[3-メチル-4-[1-(2,3,4,5-テトラヒドロピリジン-6-イル) ピペリジン-4 -イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号558) 実施例67で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル) -2-(E) -プロペニル] -N-[3-メチルー4-[1-(2,3,4,5-テトラヒドロピリジン-6-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(265mg)を3N塩酸(10ml)に溶解し、60℃で5時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:20%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸(8ml)に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物236g(収率93%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.64-1.82 (6H, m), 1.96-2.08 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.70 (2H, m), 3.33 (2H, m), 3.46-3.83 (4H, m), 4.21 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.73 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.05 (1H, d, J=8.5), 7.25 (1H, dd, J=8.5, 2.5), 7.29 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1733, 1676, 1637, 1347, 1156.

## 実施例 6 9

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-メチル-4-[1-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-アゼピン-7-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号55)

実施例 65 (a) で得られたN- $[3-(3-P \in \mathcal{V})]$ フェニル) -2-(E) ープロペニル] ーN-[3-メチル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル] スルファモイル酢酸エチル (640mg) をエタノール (12ml) に溶解し、室温で、7-メトキシ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン (<math>348mg) 及びトリエチルアミン (0.26ml) を加え、同温で2.5 日間撹拌した。反応液を減圧下濃

縮した後、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:20%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体をエタノール(5 m l)に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液(0.42 m l)を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物336 mg(収率40%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.52-1.64 (4H, m), 1.68-1.82 (4H, m), 1.98-2.09 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.87 (2H, m), 3.48 (2H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.77-3.88 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.33 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.74 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.06 (1H, d, J=8.5), 7.25 (1H, dd, J=8.5, 2.5), 7.28 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1738, 1675, 1628, 1351, 1157.

#### 実施例70

N-[3-(3-r)] - N-[3-r] - N-[3-r]

実施例69で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-メチル-4-[1-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン-7-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩(335mg)を3N塩酸(10ml)に溶解し、60℃で5時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:20%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸(10ml)に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物258mg(収率80%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1.53-1.65 (4H, m), 1.68-1.84 (4H, m),

WO 02/081448 PCT/JP02/03355

1.98-2.10 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.88 (2H, m), 3.44-3.53 (2H, m), 3.62-3.93 (4H, m), 4.19 (2H, s), 4.40 (2H, d, J=6.0), 4.74 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.05 (1H, d, J=9.0), 7.26 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.29 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1732, 1676, 1628, 1348, 1156.

### 実施例71

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カル バモイル-4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号 137)

参考例119で得られたN-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル(2.40g)をジクロロメタン(20ml)及びエタノール(20ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を2.5時間通じた後、密栓をして室温で6時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(20ml)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(0.50gを水5mlに溶解)及び28%アンモニア水(1.10ml)を加えた後、室温で13時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:15%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体をエタノール(20ml)に溶解し、4N塩化水素酢酸エチル溶液(0.90ml)を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物0.60g(収率25%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.85-2.00 (2H, m),

2.05-2.20 (2H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.15-3.25 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.38 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.24 (1H, m), 7.50 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.65-7.75 (3H, m), 7.90 (1H, m);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1736, 1671, 1658.

(b) -カルバモイル-4-[1-(4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリ ジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

実施例71(a)で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プ ロペニル] - N - [3-カルバモイル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル] スルファモイル酢酸エチル(500mg)をエタノール(15ml)に溶解し、室温で、 オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、 第24巻、第147頁(1992年)[Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)]に記載 の方法に従い2-ピロリジノンより合成された5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H - ピロール (340mg) 及びトリエチルアミン (0.77ml) を加え、同温で一晩 撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、 溶出溶媒:15%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体をエタノール (5ml) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液(0.50ml) を加えた後、減 圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物420mg(収率67%)を無色無定形固 体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.80-1.95 (2H, m), 2.00-2.15 (4H, m), 2.96 (2H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.61 (2H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.37 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.28 (1H, d, J=9.0), 7.51 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.77 (1H, d, J=2.5), 7.87 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1737, 1670.

### 実施例72

N-[3-(3-7ミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カル バモイル-4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号 6 4 1)

実施例 7 1 (b) で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - カルバモイル - 4 - [1 - (4, 5 - ジヒドロ - 3 H - ピロール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (380 mg) を 3 N 塩酸 (12 ml) に溶解し、60℃で3時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 13%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1 N 塩酸 (1.2 ml) 及び水 (5 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 240 mg (収率 65%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.80-1.95 (2H, m), 2.00-2.15 (4H, m), 2.96 (2H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.61 (2H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.24 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.85 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.28 (1H, d, J=9.0), 7.52 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.77 (1H, d, J=2.5), 7.86 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1731, 1670.

## 実施例73

N-[3-(3-7ミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カル バモイル-4-[1-(2,3,4,5-テトラヒドロピリジン-6-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号138)

実施例71(a)で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル(500mg)をエタノール(15ml)に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第24巻、第147頁(1992年)[Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)]に記載の方法に従いピペリジン-2-オンより合成された6-エトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロピリジン(360mg)及びトリエチルアミン(0.77ml)を加え、同温で一晩撹拌した。反応の進行が遅いため、6-エトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロピリジン(630mg)及びトリエチルアミン(0.77ml)を加え、同温で1日間撹拌した後、6-エトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロピリジン(320mg)及びトリエチルアミン(0.77ml)を加え、同温で1日間撹拌した後、6-エトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロピリジン(320mg)及びトリエチルアミン(0.35ml)を加え、さらに同温で1日間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:15%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体をエタノール(6ml)に溶解し、4N塩化水素ジオキサン溶液(0.25ml)を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物200mg(収率31%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.65-1.90 (6H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.70 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.40-3.60 (2H, m), 3.70-3.85 (2H, m), 4.21 (2H, q, J=7.0), 4.37 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.87 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.28 (1H, d, J=9.0), 7.52 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.56 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.78 (1H, d, J=3.0), 7.86 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1737, 1673.

N-[3-(3-7ミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルパモイル-4-[1-(2,3,4,5-テトラヒドロピリジン-6-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号642)

実施例73で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-[1-(2,3,4,5-テトラヒドロピリジン-6-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(200mg)を3N塩酸(20ml)に溶解し、60℃で3時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A;YMC、溶出溶媒:13%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸(0.9ml)に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物137g(収率71%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.65-1.90 (6H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.69 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.40-3.60 (2H, m), 3.70-3.85 (2H, m), 4.24 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.52 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.77 (1H, d, J=3.0), 7.86 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1731, 1674.

## 実施例75

N-[3-(3-r)] N-[3-h] N-[3-h]

実施例71(a)で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル(<math>400mg)をエタノール(10m1)に溶解し、室温で、7-メトキシ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン(<math>280mg)及びト

WO 02/081448 PCT/JP02/03355

リエチルアミン (0.31ml) を加え、同温で一晩撹拌した。反応の進行が遅いため、 7-メトキシー3,4,5,6-テトラヒドロー2H-アゼピン (280mg) 及びト リエチルアミン (0.31ml) を加え、さらに40℃で12時間撹拌した後、室温で 一晩放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:20%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体をエタ ノール (5ml) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.20ml) を加えた 後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物140mg (収率26%) を無色無 定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.50-1.65 (4H, m), 1.70-1.75 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.85-2.90 (2H, m), 3.45-3.50 (2H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.37 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.28 (1H, d, J=9.0), 7.51 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.78 (1H, d, J=2.5), 7.86 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1737, 1672.

#### 実施例76

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カル パモイル-4-[1-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン-7-イル) ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号643)

実施例 7 5 で得られた N ー [3 ー (3 ー アミジノフェニル) ー 2 ー (E) ープロペニル] ー N ー [3 ー カルバモイルー 4 ー [1 ー (3, 4, 5, 6 ー テトラヒドロー 2 H ー アゼピンー 7 ー イル) ピペリジンー 4 ー イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (130 mg) を 3 N 塩酸 (10 ml) に溶解し、60℃で 2 時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 12%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固

体を1N 塩酸(0.25ml)及び水(5ml)に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物50mg(収率40%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.55-1.65 (4H, m), 1.70-1.75 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.85-2.90 (2H, m), 3.45-3.50 (2H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.24 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.51 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.77 (1H, d, J=2.5), 7.88 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1732, 1674.

### 実施例77

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1 -(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]-3-トリフルオロメチルフェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号109)

(a) N-[3-(3-P=3)/7+2] - 2-(E)-7-2-2-2 N-[4] - (ピペリジン-4-1) - 3-トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

参考例122で得られたN-[4-(1-t-プトキシカルボニルピペリジン-4- イルオキシ) <math>-3-トリフルオロメチルフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル<math>]スルファモイル酢酸エチル(2.06g)をジクロロメタン(50m1)及びエタノール(25m1)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を

通じた後、密栓をして室温で6時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(45ml)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(0.34gを水15mlに溶解)及び28%アンモニア水(0.63ml)を加えた後、室温で12時間放置した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液(2.5ml)を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:25%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体をメタノール(20ml)に溶解し、4N塩化水素ジオキサン溶液(0.5ml)を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物1.21g(収率60%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.87 (2H, m), 2.08 (2H, m), 3.11 (2H, m), 3.33 (2H, m), 4.18 (2H, q, J=7.0), 4.44 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.5), 4.89 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.39 (1H, d, J=9.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.66-7.73 (4H, m), 7.85 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1738, 1676.

(b) N-[3-(3-P=3)/7x=n)-2-(E)-プロペニル]-N-[4- [1-(4,5-3)+-2-(2-7)] - [1-(4,5-3)+(2-7)] - [1-(4,5-3)+(2-7)] - [1-(4,5-3)+(2-7)] - [1-(4,5-3)+(2-7)] - [1-(4,5-3)+(2-7)] - [1-(4,5-3)+(2-7)] - [1-(4,5-3)+(2-7)+(2-7)] - [1-(4,5-3)+(2-7)+(

実施例 7 7 (a) で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(800mg)をエタノール(20ml)に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第24巻、第147頁(1992年)[Org. Prep. Proced. Int., 24, 147(1992)]に記載の方法に従い2 - ピロリジノンより合成された5 - メトキシー3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピロール(370mg)及びトリエチルアミン(0.87ml)を加え、同温で一晩撹拌した。反応の進行が遅いため、5 - メトキシー3, 4 - ジヒドロー2 H - ピロール(120mg)及びトリエチルアミン(0.26ml)を加え、さらに室温で4時間撹拌した。反応液に4 N塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:26%アセト

ニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物622mg (収率70%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.82 (2H, m), 2.00-2.15 (4H, m), 2.97 (2H, t, J=8.0), 3.53-3.64 (4H, m), 3.72 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.45 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.96 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.44 (1H, d, J=10.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.67-7.75 (4H, m), 7.90 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1739, 1672, 1353, 1144.

# 実施例78

N-[3-(3-Y)] N-[4-[1] N-[3-(3-Y)] N-[4-[1] N-[3-(4,5-Y)] N-[4-[1] N-[4-[1] N-[4-[1]] N-[4-[1]]

実施例 7 7 (b) で得られた N- [3-(3-r)] (3-r) (

し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物404mg(収率89%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.82 (2H, m), 2.00-2.15 (4H, m), 2.96 (2H, t, J=8.0), 3.49-3.64 (4H, m), 3.70 (2H, m), 4.19 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.95 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.43 (1H, d, J=9.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.66-7.77 (4H, m), 7.89 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1739, 1672, 1353, 1144.

### 実施例79

N-[3-(3-7ミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(2,3,4,5-テトラヒドロピリジン-6-イル) ピペリジン-4-イルオキシ]-3-トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号110)

実施例 7 7 (a) で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル) -2-(E) ープロペニル] -N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ) -3-トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(900mg) をエタノール(20ml) に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第24巻、第147頁(1992年)[Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)]に記載の方法に従いピペリジン-2-オンより合成された6-メトキシー2,3,4,5-テトラヒドロピリジン(480mg)及びトリエチルアミン(0.98ml)を加え、同温で一晩撹拌した。反応の進行が遅いため、6-エトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロピリジン(480mg)及びトリエチルアミン(0.98ml)を加え、室温で1日間撹拌した後、、さらに40℃で1日間撹拌した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液(2.5ml)を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:25%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物429mg(収率42%)を無色無定形固体として得た。

WO 02/081448 PCT/JP02/03355

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.64-1.85 (6H, m), 1.99-2.10 (2H, m), 2.70 (2H, m), 3.27-3.39 (2H, m), 3.53-3.73 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.45 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.95 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.43 (1H, d, J=10.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.65-7.75 (4H, m), 7.88 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1739, 1675, 1355, 1141.

### 実施例80

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(2,3,4,5-テトラヒドロピリジン-6-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]-3-トリフルオロメチルフェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号 6 1 4)

実施例 7 9 で得られた N ー  $[3-(3-7 \le y)/7 \le y)$  ー 2-(E) ープロペニル] ー N ー [4-[1-(2,3,4,5-F)-F)-F に ロピリジンー 6-(1) ピペリジンー 4-(1) ー 3-(1) ー 3-(1)

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 1.63-1.85 (6H, m), 2.03 (2H, m), 2.70 (2H, m), 3.20-3.48 (2H, m), 3.52-3.76 (4H, m), 4.12 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.94 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.42 (1H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.73-7.78 (2H, m), 7.89 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1732, 1675, 1352, 1143.

実施例81

N-[3-(3-7=2)/7=2] N-[4-[1-2] N-[3-(3-7=2)/7=2] N-[4-[1-2] N-[3-(3,4,5,6-7+7=2)] N-[4-[1-2] N-[4-[1] N-[3-(3,4,5,6-7+7=2)] N-[3-(3,4,5,6-7+7=2)] N-[3-(3,4,5,6-7+7=2)] N-[3-(3-2)] N-[3-(3-

実施例 7 7 (a) で得られた N- [3-(3-アミジノフェニル) -2-(E) -プロペニル] -N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ) -3-トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (900mg) をエタノール (20ml) に溶解し、室温で、7-メトキシ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-アゼピン (540mg) 及びトリエチルアミン (0.98ml) を加え、同温で一晩撹拌した。反応の進行が遅いため、7-メトキシ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-アゼピン (540mg) 及びトリエチルアミン (0.98ml) を加え、さらに室温で5時間攪拌した後、40℃で1日間撹拌した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:30%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物340mg (収率33%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.52-1.67 (4H, m), 1.67-1.85 (4H, m), 2.06 (2H, m), 2.87 (2H, m), 3.48 (2H, m), 3.67-3.83 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.97 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.44 (1H, d, J=9.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.67-7.75 (4H, m), 7.90 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1739, 1675, 1354, 1142.

### 実施例82

N-[3-(3-r)] - N-[4-[1]- (3, 4, 5, 6-r) - (3-r) WO 02/081448 PCT/JP02/03355 195

### (例示化合物番号615)

実施例81で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニ[N] [N] [N]ピペリジン-4-イルオキシ]-3-トリフルオロメチルフェニル]スルファモイル酢 酸エチル 2塩酸塩(307mg)を3N塩酸(20m1)に溶解し、60℃で6. 5時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:23%アセトニトリル/水)で精製した。得 られた無定形固体を1N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解 し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物218mg(収率74%)を無色無定形固 体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.46-1.67 (4H, m), 1.67-1.87 (4H, m), 2.07 (2H, m), 2.87 (2H, m), 3.42-3.52 (2H, m), 3.64-3.85 (4H, m), 4.27 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.96 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.43 (1H, d, J=10.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.66-7.76 (4H, m), 7.89 (1H, s); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1733, 1676, 1351, 1144.

### 実施例83

N - [3 - (3 - 7 + 3) / 7 + 2 + (E) - 7 + 7 + (A - 7) / 7 + (B) - (B) - 7 + (B) - (D-4-[1-(5, 6-3)+7D-2H-[1, 4]+73-3-4D)ン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物 番号28)

実施例47(a)で得られたN-[3-(3-r)]ジノフェニル)-2-(E)-プロペニル] -N-[3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル] スル ファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(0.25g)をエタノール(10ml)に溶解し、 室温で、インディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー、第10巻、第323頁(1 9 7 2年) [Indian J. Chem., 10, 323 (1972)]に記載の方法に従い 3 - チオモルホリン より合成された5-エトキシー3, 6-ジヒドロー2H-[1, 4]チアジン(0.24g) 及びトリエチルアミン (0.23ml) を加え、同温で4時間撹拌した後、45℃

で3時間撹拌し、室温で11時間放置した。さらに45℃で12時間撹拌した後、室温で11時間放置した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液(2m1)を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:20%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体をエタノール(4m1)に溶解し、4N塩化水素ジオキサン溶液(1m1)を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物0.07g(収率24%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.73-1.82 (2H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 2.91-2.96 (2H, m), 3.59-3.91 (8H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.81-4.88 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=15.5, 6.0), 6.58 (1H, d, J=15.5), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.51-7.60 (2H, m), 7.64-7.75 (2H, m), 7.87 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1737, 1674, 1633, 1350, 1155.

### 実施例84

WO 02/081448

実施例47(a)で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(930mg)をエタノール(20m1)に溶解し、室温で、2,3,5,6-テトラフルオロピリジン(0.16m1)及びトリエチルアミン(0.64m1)を加え、同温で5時間撹拌した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:55%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物893mg(収率81%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.73-1.84 (2H, m),

2.01-2.12 (2H, m), 3.38-3.48 (2H, m), 3.59-3.69 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.66 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>); 1739, 1677, 1351, 1147.

### 実施例85

 $N \div [3-(3-7ミジノフェニル) -2-(E) -プロペニル] -N-[3-クロロ-4-[1-(2,3,5,6-テトラフルオロピリジン-4-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号1063)$ 

実施例84で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(2, 3, 5, 6-テトラフルオロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(356mg)を3N塩酸(20m1)及び4N塩化水素ジオキサン溶液(20m1)の混合溶媒に溶解し、60℃で8.5時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:40%アセトニトリル/水~アセトニトリルのみ)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物322mg(収率94%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.72-1.84 (2H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 3.38-3.48 (2H, m), 3.59-3.69 (2H, m), 4.21 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.79 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.66 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1678, 1346, 1147.

実施例47 (a) で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル) -2-(E) -プ ロペニル] - N - [3 - クロロー4 - (ピペリジン-4 - イルオキシ) フェニル] スル ファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(0.38g)をエタノール(20ml)に溶解し、 室温で、アンゲバンテ・ケミイ、第75巻、第790頁(1963年)[Angew. Chem., 75, 790 (1963)]に記載の方法に従いN-エチルホルムアミドより合成されたメチル N -エチルホルムイミデート(0.09g)及びトリエチルアミン(0.30ml)を加 えた後、同温で46時間撹拌した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液(2m1) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶 媒:20%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体をエタノール(5m 1) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (1m1) を加えた後、減圧下濃縮乾固 させることにより、標記化合物 0. 14g (収率 35%) を無色無定形固体として得た。 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.16-1.27 (6H, m), 1.72-1.88 (2H, m), 1.99-2.10 (2H, m), 3.40-3.48 (2H, m), 3.51-3.73 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.5), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=5.5), 4.79-4.85 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.52-7.59 (2H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 7.87 (1H, s), 8.11 (1H, d, J=13.5);

#### 実施例87

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1738, 1697, 1675, 1350, 1156.

実施例86で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(N-エチルホルムイミドイル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(0.38g)を3N塩酸(14ml)に溶解し、60℃で6時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:18%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸(2ml)に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物0.25g(収率67%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.19 (3H, t, J=7.0), 1.72-1.88 (2H, m), 1.98-2.09 (2H, m), 3.51-3.79 (6H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80-4.87 (1H, m), 6.44(1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.0), 7.52-7.60 (2H, m), 7.68-7.75 (2H, m), 7.89 (1H, s), 8.13 (1H, d, J=13.5) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1731, 1698, 1677, 1347, 1155.

### 実施例88

 $N-[3-(3-P \le i)/D \le i) -2-(E) - \mathcal{D}$ ロペニル]  $-N-[3-D \ge i]$ ロー4-[1-(4,5-i)ヒドロオキサゾール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号1009) 実施例47(a) で得られた $N-[3-(3-P \le i)/D \le i]$ ロペニル]  $-N-[3-D \ge i]$ ロペニル]  $-N-[3-D \ge i]$ スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (0.75g) をエタノール (25m1) に溶解し、室温で、ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー、第10巻、

第2645頁(1999年) [Eur. J. Org. Chem., 10, 2645 (1999)]に記載の方法に従い2-オキサゾリドンより合成された2-エトキシー4, 5-ジヒドロオキサゾール (0.28g) 及びトリエチルアミン(0.68ml) を加え、同温で22時間撹拌した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液(5ml)を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:23%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体をエタノール(10ml)に溶解し、4N塩化水素ジオキサン溶液(2ml)を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物0.56g(収率67%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.75-1.86 (2H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 3.51-3.78 (4H, m), 3.85 (2H, t, J=8.5), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.76-4.85 (3H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.52-7.60 (2H, m), 7.69 (1H, d, J=7.5), 7.73 (1H, d, J=7.5), 7.87 (1H, s);

MS (FAB, M\*-2HCl): 604.

実施例89

N-[3-(3-R)] - N-[3-R] - N-[3-R]

実施例88で得られた $N-[3-(3-P \in \mathcal{Y})]$  フェニル) -2-(E) -プロペニル]  $-N-[3-DDD-4-[1-(4,5-\mathcal{Y})]$  ピペリジン $-4-(DDD-4-\mathcal{Y})$  フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(0.2

9g)を3N塩酸(12m1)に溶解し、60℃で10時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLС(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:17%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸(2ml)に溶解した後、これを減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物0.23g(収率82%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.76-1.87 (2H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 3.51-3.78 (4H, m), 3.85 (2H, t, J=8.5), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=5.5), 4.77-4.84 (3H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.52-7.61 (2H, m), 7.68 (1H, d, J=7.5), 7.73 (1H, d, J=7.5), 7.88 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1733, 1685, 1349, 1155.

### 実施例90

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(トロパン-3-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号1117)

参考例126で得られたN-[3-クロロ-4-(トロパン-3-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル(1.30g)をジクロロメタン(25ml)及びエタノール(35ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で3.5時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(25ml)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(0.40gを水5mlに溶解)及び28%アンモニア水(0.90ml)を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:22%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体をエタノール(15ml)に溶解し、4N塩化水素ジオキサン溶液(1.40ml)を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物1.07g(収率70%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 2.05-2.30 (8H, m),

2.66 (3H, s), 3.94 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.40 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.84 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=6.0, 16.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.35-7.45 (2H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 7.69 (1H, m), 7.73 (1H, m), 7.88 (1H, m);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1737, 1675.

### 実施例91

N-[3-(3-r)] - N-[3-r] - N-[3-r]

実施例90で得られたN- [3-(3-アミジノフェニル) -2-(E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4-(トロパン-3-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(700mg)を3N塩酸(20ml)に溶解し、60℃で4時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:15%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸(3.3ml)及び水(10ml)に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物580mg(収率86%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 2.05-2.30 (8H, m), 2.66 (3H, s), 3.93 (2H, m), 4.27 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.83 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=6.0, 16.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.35-7.45 (2H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 7.68 (1H, m), 7.73 (1H, m), 7.87 (1H, m);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1732, 1675.

### 実施例92

WO 02/081448 PCT/JP02/03355

実施例47 (a) で得られたN-[3-(3-7)]ジノフェニル) -2-(E)-7ロペニル] - N - [3 - クロロ-4 - (ピペリジン-4 - イルオキシ) フェニル] スル ファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(0.78g)をエタノール(20ml)に溶解し、 室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナシ ョナル、第24巻、第147頁(1992年)[Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)] に記載の方法に従いアゾナンー2ーオンより合成された9-メトキシー3、4、5、6、 7, 8-ヘキサヒドロ-2H-アゾニン(0.80g)及びトリエチルアミン(0.7 1ml)を加えた後、同温で18時間撹拌した。反応の進行が遅いため、9-メトキシ -3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-2H-アゾニン(0.29g)及びトリエ チルアミン(0.53m1)を加え、さらに72時間撹拌した。反応液に4N 塩化水 素ジオキサン溶液(5ml)を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 30%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無 定形固体をエタノール(5m1)に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液(2m1) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことによ り、N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-ク ル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩及 び不純物の混合物 0.28gを無色無定形固体として得た。

次いで、この混合物を3N 塩酸(10ml)に溶解し、50℃で6時間撹拌した後、室温で61時間放置し、50℃でさらに7時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:23%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸(2ml)に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物0.09g(収率58%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.38-1.81 (12H, m), 2.00-2.09 (2H, m), 2.78-2.85 (2H, m), 3.48-3.57 (2H, m), 3.59-3.72 (2H, m), 3.73-3.86 (2H, m), 4.27 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=5.5), 4.80-4.88 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.51-7.60 (2H, m),

WO 02/081448 PCT/JP02/03355

7.64-7.75 (2H, m), 7.87 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1733, 1675, 1627, 1352, 1156.

# 実施例93

N-[3-(3-r)] - N-[4-[1] - N-[3-(3-r)] - N-[4-[1] - (4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号1011)

実施例59(a)で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(533mg)をエタノール(10ml)に溶解し、室温で、ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー、第10巻、第2645頁(1999年)[Eur. J. Org. Chem., 10, 2645 (1999)]に記載の方法に従い2-オキサゾリドンより合成された2-エトキシー4,5-ジヒドロオキサゾール(235mg)及びトリエチルアミン(0.43ml)を加え、同温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:22%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体をエタノール(5ml)に溶解し、4N塩化水素ジオキサン溶液(0.36ml)を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物278mg(収率47%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.66-1.80 (2H, m), 1.94-2.10 (2H, m), 3.62-3.82 (4H, m), 3.85 (2H, t, J=8.5), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.34 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.68 (1H, m), 4.79 (2H, t, J=8.5), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.04 (2H, d, J=9.0), 7.39 (2H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.70 (2H, m), 7.88 (1H, s);

MS (FAB, M+-2HCl): 570.

### 実施例94

N-[3-(3-7ミジノフェニル) -2-(E) -プロペニル] -N-[4-[1- (4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル) ピペリジン-<math>4-イルオキシ] フェニ ル] スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号1029)

実施例93で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(272mg)を3N塩酸(10ml)に溶解し、60℃で5時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:15%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸(4ml)に溶解した後、これを減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物209mg(収率80%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.65-1.81 (2H, m), 1.97-2.10 (2H, m), 3.43-3.62 (4H, m), 3.85 (2H, t, J=8.5), 4.21 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.68 (1H, m), 4.79 (2H, t, J=8.5), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.03 (2H, d, J=9.0), 7.39 (2H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.70 (2H, m), 7.88 (1H, s); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1687, 1346, 1156.

#### 実施例97

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-フルオロ-2-(Z)-プロペニル]-N-[4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4- イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (例示化合物番号 1462)

(a) N-[3-(3-P=3)/7+2-N)-2-7-N+10-2-(Z)-プロペ<math>-N-[4-(ピペリジン-4-1)/7+2-N-1] スルファモイル酢酸エ <u>チル</u>

参考例131で得られたN-[4-(1-t-プトキシカルボニルピペリジン-4- イルオキシ)フェニル]-<math>N-[3-(3-シアノフェニル)-2-フルオロ-2-(Z)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル(<math>1.41g)をジクロロメタン(25m1)及びエタノール(25m1)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓

をして室温で10時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(30 ml)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(0.25gを水10mlに溶解)及び28% アンモニア水(0.47ml)を加えた後、室温で8時間放置した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液(1ml)を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:20%アセトニトリル/水)で精製することにより、標記化合物1.00g(収率75%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.81 (2H, m), 2.08 (2H, m), 3.06 (2H, m), 3.22 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.36 (2H, s), 4.56 (2H, d, J=16.5), 4.65 (1H, m), 5.94 (1H, d, J=39.0), 7.05 (2H, d, J=9.5), 7.40 (2H, d, J=9.5), 7.56 (1H, d, J=8.0), 7.74 (2H, m), 7.81 (1H, s).

実施例 9 7 (a) で得られたN- [3-(3-アミジノフェニル) -2-フルオロー2-(Z) -プロペニル] -N- [4-(ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル(1.27g) をエタノール(50ml) に溶解し、室温でオーガニック・プレバレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第24巻、第147頁(1992年) [Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)]に記載の方法に従い2-ピロリジノンより合成された5-メトキシー3,4-ジヒドロ-2Hーピロール(0.73g) 及びトリエチルアミン(2.10ml) を加え、同温で4時間攪拌した後、5-メトキシー3,4-ジヒドロ-2Hーピロール(0.73g) 及びトリエチルアミン(2.10ml)を加え、さらに一晩放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:20%アセトニトリル/水)で精製し、得られた無定形固体をエタノール(5ml)に溶解し、4N塩化水素ジオキサン溶液(0.80ml)を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物0.60g(収率37%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.68-1.82 (2H, m),

2.02-2.13 (4H, m), 2.97 (2H, t, J=8.0), 3.47-3.53 (1H, m), 3.58-3.73 (4H, m), 3.85-3.92 (1H, m), 4.21 (2H, q, J=7.0), 4.37 (2H, s), 4.60 (2H, d, J=16.0), 4.71 (1H, m), 5.95 (1H, d, J=39.0), 7.07 (2H, d, J=9.0), 7.41 (2H, d, J=9.0), 7.59 (1H, t, J=8.0), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.76 (1H, d, J=8.0), 7.82 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1672, 1354, 1161.

### 実施例98

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-フルオロ-2-(Z)-プロペニル]-N-[4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩 (例示化合物番号1484)実施例97(b)で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-フルオロー2-(Z)-プロペニル]-N-[4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロールー2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(0.47g)を3N塩酸(20m1)に溶解し、70℃で2.5時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:15%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸(2.5m1)に溶解し、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物0.39g(収率86%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.68-1.81 (2H, m), 2.02-2.14 (4H, m), 2.96 (2H, t, J=8.0), 3.44-3.74 (6H, m), 4.23 (2H, s), 4.59 (2H, d, J=16.0), 4.71 (1H, m), 5.95 (1H, d, J=39.0), 7.06 (2H, d, J=9.0), 7.42 (2H, d, J=9.0), 7.59 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.76 (1H, d, J=8.0), 7.81 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1672, 1352, 1158.

#### 実施例99

208

示化合物番号1472)

(a) N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-フルオロ-2-(Z)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]ス ルファモイル酢酸エチル

参考例132で得られたN-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-フルオロ-2-(Z)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル(4.30g)をジクロロメタン(35ml)及びエタノール(35ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で3時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(30ml)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(0.80gを水5mlに溶解)及び28%アンモニア水(1.80ml)を加えた後、室温で一晩放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:15%アセトニトリル/水)で精製することにより標記化合物2.20g(収率58%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.88-1.96 (2H, m), 2.09-2.17 (2H, m), 3.02-3.09 (2H, m), 3.17-3.24 (2H, m), 4.21 (2H, q, J=7.0), 4.40 (2H, s), 4.62 (2H, d, J=16.0), 4.81 (1H, m), 5.98 (1H, d, J=38.0), 7.26 (1H, d, J=9.0), 7.51 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.57-7.71 (2H, m), 7.73-7.78 (2H, m), 7.81 (1H, s).

(b) N-[3-(3-P=3)/2+2-N)-2-7-N+2-(2)-7-2-(2

実施例99(a)で得られたN-[3-(3-r)]フェニル)-2-rルオロ-2-(2)-rロペニル]-N-[3-r]ルバモイル-4-(r)ピペリジン-4-rイルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル(1.20g)をエタノール(40ml)

に溶解し、室温でオーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第24巻、第147頁(1992年)[Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)]に記載の方法に従い2-ピロリジノンより合成された5-メトキシー3,4-ジヒドロー2H-ピロール(0.64g)及びトリエチルアミン(1.80ml)を加え、同温で1時間攪拌した後、一晩放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:15%アセトニトリル/水)で精製し、得られた無定形固体をエタノール(5ml)に溶解し、4N塩化水素ジオキサン溶液(1.60ml)を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物0.40g(収率26%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.81-1.92 (2H, m), 2.02-2.14 (4H, m), 2.96 (2H, t, J=8.0), 3.48-3.88 (6H, m), 4.21 (2H, q, J=7.0), 4.40 (2H, s), 4.62 (2H, d, J=16.0), 4.87 (1H, m), 5.98 (1H, d, J=39.0), 7.30 (1H, d, J=9.0), 7.49-7.63 (2H, m), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.74-7.82 (3H, m);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1669, 1354, 1156.

### 実施例100

N-[3-(3-r)] - N-[3-(3-r)] - N-[3-h) N-[3-h] N-[3-h) N-[3-h] N-[3-h) N-[3-h] N-[3-h

実施例99(b)で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-フルオロー2-(Z)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル(0.27g)を3N塩酸(20ml)に溶解し、70℃で2.5時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:10%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸(1.2ml)に溶解し、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物0.20g(収率77%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.82-1.93 (2H, m), 2.02-2.15 (4H, m), 2.96 (2H, t, J=8.0), 3.48-3.73 (5H, m), 3.78-3.88 (1H, m), 4.27 (2H, s), 4.62 (2H, d, J=16.0), 4.87 (1H, m), 5.98 (1H, d, J=39.0), 7.30 (1H, d, J=9.0), 7.49-7.71 (3H, m), 7.73-7.83 (3H, m);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1670, 1352, 1156.

### 実施例101

参考例134で得られたN-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]メタンスルホンアミド(1.01g)をジクロロメタン(7.5ml)及びエタノール(7.5ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で4時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(15ml)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(0.24gを水3mlに溶解)及び28%アンモニア水(0.43ml)を加えた後、室温で一晩放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にエタノール(10ml)及び4N塩化水素ジオキサン溶液(2ml)を加えた後、再び減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:10%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体をエタノール(10ml)に溶解し、4N塩化水素ジオキサン溶液(2ml)を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物0.95g(収率98%)を淡黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.87-1.97 (2H, m), 2.08-2.18 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.14-3.25 (2H, m), 3.65-3.74 (2H, m), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.80 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.23 (1H, d, J=9.0), 7.48-7.59 (2H, m), 7.68-7.75 (3H, m), 7.90 (1H, s);

(b) N-[3-(3-P=3)/7+2-N)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-D+N-1] - D+N-1 -

実施例101(a)で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]メタンスルホンアミド 2塩酸塩(0.95g)をエタノール(15ml)に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第24巻、第147頁(1992年)[Org. Prep. Proced. Int., 24, 147(1992)]に記載の方法に従い2-ピロリジノンより合成された5-メトキシー3, 4-ジヒドロー2Hーピロール(0.52g)及びトリエチルアミン(1.20ml)を加え、同温で一晩放置した後、5-メトキシー3, 4-ジヒドロー2Hーピロール(0.17g)及びトリエチルアミン(0.24ml)を加え、さらに6時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にエタノール(10ml)及び4N塩化水素ジオキサン溶液(4ml)を加えた後、再び減圧下濃縮した。残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:10%アセトニトリル/水)で精製し、得られた無定形固体を1N塩酸(5ml)を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物0.67g(収率63%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.79-1.92 (2H, m), 2.02-2.14 (4H, m), 2.99 (2H, t, J=8.0), 3.37 (3H, s), 3.41-3.58 (4H, m), 3.82-3.90 (2H, m), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.47 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.26 (1H, d, J=9.0), 7.49-7.58 (2H, m), 7.67-7.77 (3H, m), 7.91 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1669, 1334, 1151.

WO 02/081448 PCT/JP02/03355

実施例102

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カル バモイル-4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]エタンスルホンアミド 2塩酸塩 (例示化合物番号14 06)

参考例135で得られたN-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]エタンスルホンアミド(1.08g)をジクロロメタン(8m1)及びエタノール(8m1)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で4時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(16m1)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(0.26gを水3m1に溶解)及び28%アンモニア水(0.46m1)を加えた後、室温で一晩放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にエタノール(10m1)及び4N塩化水素ジオキサン溶液(2m1)を加えた後、再び減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:10%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体をエタノール(10m1)に溶解し、4N塩化水素ジオキサン溶液(2m1)を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物0.68g(収率64%)を淡黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.26 (3H, t, J=7.5), 1.86-1.94 (2H, m), 2.07-2.14 (2H, m), 3.01-3.09 (2H, m), 3.13-3.23 (4H, m), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.77 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.20 (1H, d, J=9.0), 7.46-7.75 (5H, m), 7.87 (1H, s).

(b) N - [3 - (3 - 7 + 3) / 7 + 2 - (E) - 7 - 7 - N - [3]

<u>-カルバモイル-4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリ</u> ジン-4-イルオキシ]フェニル]エタンスルホンアミド 2塩酸塩

実施例102(a)で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]エタンスルホンアミド 2塩酸塩(0.68g)をエタノール(15ml)に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第24巻、第147頁(1992年)[Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)]に記載の方法に従い2-ピロリジノンより合成された5-メトキシー3, 4-ジヒドロー2H-ピロール(0.36g)及びトリエチルアミン(0.85ml)を加え、同温で一晩放置した後、5-メトキシー3, 4-ジヒドロー2H-ピロール(0.19g)及びトリエチルアミン(0.34ml)を加え、さらに5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にエタノール(10ml)及び4N塩化水素ジオキサン溶液(4ml)を加えた後、再び減圧下濃縮した。残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:10%アセトニトリル/水)で精製し、得られた無定形固体を1N塩酸(8ml)を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物0.56g(収率73%)を淡茶色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.27 (3H, t, J=7.5), 1.79-1.91 (2H, m), 2.02-2.14 (4H, m), 2.97 (2H, t, J=7.0), 3.21 (2H, q, J=7.5), 3.47-3.73 (5H, m), 3.90 (1H, m), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.26 (1H, d, J=9.0), 7.49-7.58 (2H, m), 7.69-7.76 (3H, m), 7.92 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1671, 1331, 1146.

#### 実施例103

N-[3-(3-r)] - 2-(E) - プロペニル] - N-[3-カル バモイル-4-[1-(4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル) ピペリジン-4- イルオキシ] フェニル] メタンスルホンアミド 2塩酸塩 (例示化合物番号1211) 実施例101(a) で得られた<math>N-[3-(3-r)] ジノフェニル) - 2-(E) -

プロペニル] -N- [3-カルバモイル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] メタンスルホンアミド(0.32g) をメタノール(15ml) に溶解し、室温で、ヨーロピアン・ジャーナル.オブ・オーガニック・ケミストリー、第10巻、第2645頁(1999年) [Eur. J. Org. Chem., 10, 2645 (1999)]に記載の方法に従い2-オキサゾリドンより合成された2-エトキシー4,5-ジヒドロオキサゾール(0.21g) 及びトリエチルアミン(0.56ml)を加え、同温で2時間攪拌した後、一晩放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:12%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸(2.0ml)に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物0.11g(収率26%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.78-1.92 (2H, m), 1.98-2.11 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.47-3.88 (6H, m), 4.45 (2H, d, J=5.5), 4.76-4.85 (3H, m), 6.47 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.25 (1H, d, J=9.0), 7.49-7.58 (2H, m), 7.67-7.76 (3H, m), 7.91 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1686, 1334, 1151.

# 実施例104

N-[3-(3-アミジノフェニル) -2-(E) -プロペニル] -N-[3-カルバモイル-4-[1-(4,5-ジヒドロチアゾール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] メタンスルホンアミド 2塩酸塩 (例示化合物番号1269) 実施例101(a) で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル) -2-(E) -プロペニル] -N-[3-カルバモイル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] メタンスルホンアミド (0.32g) をテトラヒドロフラン (3ml)、1、4-ジオキサン (3ml) 及び水 (3ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、2-クロロイソチオシアネート (0.05ml) 及びトリエチルアミン (0.07ml) を加え、室温で1.5時間攪拌した後、一晩放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:12%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸 (1.2ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させるこ

とにより、標記化合物0.15g(収率59%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.82-1.93 (2H, m), 2.02-2.12 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.52-3.63 (3H, m), 3.68-3.82 (2H, m), 3.91-4.02 (3H, m), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.85 (1H, m), 6.47 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.25 (1H, d, J=9.0), 7.49-7.58 (2H, m), 7.68-7.76 (3H, m), 7.91 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1673, 1632, 1333, 1151.

# 実施例105

N-[3-DDDD-4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル]-N -[3-[3-(エトキシカルボニルアミノ)(イミノ) メチルフェニル]-2-(E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

4-二トロフェノール(1.00g)をジクロロメタン(20ml)に溶解し、氷冷下、クロロギ酸エチル(0.70ml)及びピリジン(0.70ml)を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水、飽和硫酸水素カリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することで得られた白色固体をヘキサンで濾取することにより、4-ニトロフェニル炭酸エチル1.44g(収率95%)を白色固体として得た。

実施例1で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-メチルピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(0.42g)を水(5m1)に溶解し、4-ニトロフェニル炭酸エチルのジクロロメタン溶液(0.14gをジクロロメタン5m1に溶解)及び炭酸水素ナトリウム(0.11g)を加えた後、室温で3時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/エタノール=1/1)で精製した。得られた無定形固体をエタノール(5m1)に溶解し、1N塩酸(1.4m1)を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、

凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0.36g(収率 78%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.90-2.07 (2H, m), 2.15-2.25 (2H, m), 2.74 (3H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.33 (1H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.35 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.62 及び 4.87 (計 1H, 各 m), 6.42 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, m), 7.66 (1H, d, J=8.0), 7.75 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1742, 1674, 1354, 1157.

#### 実施例106

4-メトキシフェノール(1.00g)をジクロロメタン(20ml)に溶解し、氷冷下、クロロギ酸4-メトキシフェニル(1.25ml)及びピリジン(0.72ml)を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮乾固させることにより、二炭酸ピス(4-メトキシフェニル)2.37g(収率定量的)を白色固体として得た。

実施例1で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-メチルピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(0.50g)を水(10ml)に溶解し、二炭酸ピス(4-メトキシフェニル)のジクロロメタン溶液(0.22gをジクロロメタン10mlに溶解)及び炭酸水素ナトリウム(0.14g)を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液に水及び炭酸水素ナトリウムを加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン

/エタノール=5/2)で精製した。得られた無定形固体をエタノール(5m1)に溶解し、1N 塩酸(1.6m1)を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0.42g(収率 67%)を無色無定形固体として得た。

 $^{1}$ H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.83-1.93 (1H, m), 2.00-2.18 (2H, m), 2.20-2.27 (1H, m), 2.76 (3H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.30-3.50 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.60 及び 4.85 (計 1H, 各 m), 6.39 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 6.99 (2H, d, J=9.0), 7.17 (2H, d, J=9.0), 7.31 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.51 (1H, t, J=7.5), 7.60 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=7.5), 7.80 (1H, d, J=7.5), 7.97 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1740, 1671, 1354, 1161.

# 実施例107

N-[3-[3-(t-プトキシカルボニルアミノ)(イミノ)メチルフェニル]-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル

実施例1で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル] -N-[3-クロロ-4-[1-メチルピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 <math>(0.43g) を水 (10m1) に溶解し、二炭酸ジ (t-プチル) のジクロロメタン溶液 (0.15gをジクロロメタン10ml に溶解)及び炭酸水素ナトリウム (0.12g) を加えた後、室温で5時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/エタノール=5/1)で精製することにより、標記化合物 0.36g (収率 81%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.54 (9H, s), 1.87-1.96 (2H, m), 1.97-2.06 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.39 (2H, m), 2.68 (2H, m), 3.99 (2H, s),

4.30 (2H, q, J=7.0), 4.41 (1H, m), 4.44 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.42 (1H, d, J=16.0), 6.91 (1H, d, J=9.0), 7.29 (1H, m), 7.34 (1H, t, J=8.0), 7.45 (1H, d, J=8.0), 7.52 (1H, d, J=2.5), 7.66 (1H, d, J=8.0), 7.78 (1H, s); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1740, 1655, 1365, 1163.

#### 実施例108

N - [3 - DDDD - 4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - Tルオキシ) フェニル] - N - [3 - [3 - (4 - Dルオロフェノキシカルボニルアミノ) (イミノ) メチルフェニル] - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

4-フルオロフェノール(2.00g)をジクロロメタン(40ml)に溶解し、氷冷下、クロロギ酸4-フルオロフェニルのジクロロメタン溶液(2.35mlをジクロロメタン5mlに溶解)及びピリジン(1.59ml)を滴下した後、室温で1.5時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣に飽和食塩水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することで得られた白色固体をヘキサンで濾取することにより、二炭酸ピス(4-フルオロフェニル)4.25g(収率95%)を白色固体として得た。

実施例1で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-メチルピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(0.50g)を水(10ml)に溶解し、二炭酸ピス(4-フルオロフェニル)のジクロロメタン溶液(0.20gをジクロロメタン10mlに溶解)及び炭酸水素ナトリウム(0.20g)を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/エタノール=1/1)で精製することにより、標記化合物0.47g(収率85%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.86-1.95 (2H, m), 1.95-2.04 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.35 (2H, m), 2.66 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H,

q, J=7.0), 4.40 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.26 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.47 (1H, d, J=16.0), 6.91 (1H, d, J=9.0), 7.08 (2H, m), 7.17 (2H, m), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.42 (1H, t, J=8.0), 7.53 (1H, d, J=2.5), 7.54 (1H, d, J=8.0), 7.75 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1739, 1668, 1355, 1162.

# 実施例109

WO 02/081448

N-[3-カルバモイル-4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] <math>-N-[3-[3-(エトキシカルボニルアミノ)(イミノ) メチルフェニル] -2-(E)-プロペニル] メタンスルホンアミド 2 塩酸塩

実施例101(b)で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]メタンスルホンアミド 2塩酸塩(0.23g)をジクロロメタン(4.5ml)及びN,N-ジメチルホルムアミド (1.5ml)の混合溶媒に溶解し、実施例105で得られた4-ニトロフェニル炭酸エチル(0.10g)及びトリエチルアミン(0.16ml)を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=50/0~47/3)で精製した。得られた油状物質をエタノール(2ml)に溶解し、4N塩化水素ジオキサン溶液(0.5ml)を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。得られた無定形固体をジクロロメタンを加えた後、1N塩酸で抽出し、水層を減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物0.20g(収率84%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.80-1.92 (2H, m), 2.02-2.14 (4H, m), 2.96 (2H, t, J=7.5), 3.06 (3H, s), 3.47-3.73 (4H, m), 3.83-3.91 (2H, m), 4.35 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.87 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.60 (1H, d, J=16.0), 7.28 (1H, d, J=9.0), 7.49-7.69 (3H, m), 7.73-

220

7.78 (2H, m), 7.88 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1754, 1667, 1334, 1151.

# 実施例110

N-[3-カルバモイル-4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] <math>-N-[3-[3-(1-3H-ピロール-2-(1-3H-ピ

プロペニル] -N- [3-カルバモイルー4- [1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロールー2ーイル) ピペリジン-4ーイルオキシ] フェニル] メタンスルホンアミド 2 塩酸塩(0.20g) をジクロロメタン(2.5ml) 及びアセトニトリル(2.5ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、ピバリン酸4ーニトロフェニル(0.09g) 及びトリエチルアミン(0.23ml) を加えた後、室温で4時間撹拌した。反応液にジクロロメタンを加えた後、1N 水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=50/0~47/3) で精製することにより、標記化合物0.17g(収率86%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.28 (9H, s), 1.78-1.88 (2H, m), 1.96-2.05 (2H, m), 2.07-2.14 (2H, m), 2.51 (2H, t, J=8.0), 2.96 (3H, s), 3.22-3.31 (2H, m), 3.67-3.76 (4H, m), 4.44 (2H, d, J=6.5), 4.67 (1H, m), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.52 (1H, d, J=16.0), 7.01 (1H, d, J=9.0), 7.38 (1H, t, J=8.0), 7.45 (1H, d, J=8.0), 7.52 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.82-7.88 (2H, m), 8.19 (1H, d, J=2.5);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1670, 1339, 1153.

# 実施例111

N-[3-[3-(ベンゾイルアミノ)(イミノ)メチルフェニル]-2-(E)-プロペニル] -N-[3-カルバモイル-4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロ

# ールー2ーイル) ピペリジンー4ーイルオキシ] フェニル] メタンスルホンアミド

実施例101(b)で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]メタンスルホンアミド 2塩酸塩(0.30g)をジクロロメタン(4ml)及びアセトニトリル(4ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、安息香酸4-ニトロフェニル(0.15g)及びトリエチルアミン(0.28ml)を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液にジクロロメタンを加え希釈した後、0.5N 水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=50/0~47/3)で精製した。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物0.24g(収率75%)を淡黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.77-1.87 (2H, m), 1.94-2.12 (4H, m), 2.50 (2H, t, J=8.0), 2.97 (3H, s), 3.20-3.28 (2H, m), 3.65-3.74 (4H, m), 4.45 (2H, d, J=6.5), 4.66 (1H, m), 6.27 (1H, dt, J=15.5, 6.5), 6.56 (1H, d, J=15.5), 7.01 (1H, d, J=9.0), 7.42-7.56 (6H, m), 7.94-8.02 (2H, m), 8.20 (1H, d, J=2.5), 8.36 (2H, d, J=7.5);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1670, 1339, 1153.

# 実施例112

N-[3-[3-(アセチルアミノ)(イミノ)メチルフェニル]-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]メタンスルホンアミド

実施例101(b)で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル<math>]メタンスルホンアミド 2塩酸塩(0.29g)をジクロロメタン(3ml)及びアセトニトリル(3ml)の混合溶媒に溶解し、水冷下、酢酸4-ニトロフェニル(0.09g)及びトリエチルアミ

ン(0.26ml)を加えた後、室温で4時間撹拌した。反応液にジクロロメタンを加え希釈した後、0.5N 水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=50/0~47/3)で精製した。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物0.16g(収率58%)を淡黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.78-1.88 (2H, m), 1.97-2.15 (4H, m), 2.30 (3H, s), 2.52 (2H, t, J=8.0), 2.96 (3H, s), 3.22-3.31 (2H, m), 3.66-3.77 (4H, m), 4.44 (2H, d, J=6.5), 4.68 (1H, m), 6.26 (1H, dt, J=15.5, 6.5), 6.50 (1H, d, J=15.5), 7.01 (1H, d, J=9.0), 7.37-7.53 (3H, m), 7.72-7.78 (2H, m), 8.18 (1H, d, J=3.0); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1668, 1338, 1152.

# 実施例113

N-[3-D)N/ETV-4-[1-(4,5-U)EFD-3H-UD-N-2-T] N-[3-D)N/ETV-4-TN/ETV-1-1-(4,5-U)EFD-3H-UD-N-2-T N-[3-D)N/ETV-1-1-(4,5-U)EV-1-1-(4,5-U)EV-1-1-(4,5-U)EV-1-1-(4,5-U)EV-1-(4,5-

4-二トロフェノール(1.00g)をジクロロメタン(30ml)に溶解し、氷冷下、クロロギ酸4-メトキシフェニル(1.10ml)及びピリジン(0.64ml)を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することで得られた白色固体をヘキサンで濾取することにより、炭酸(4-メトキシフェニル)(4-ニトロフェニル)1.72g(収率83%)を白色固体として得た。

実施例101(b)で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ<math>]フェニル]メタンスルホンアミド 2塩酸塩(0.29g)をジクロロメタン(3.5m1)及びアセトニトリル(3.5m

1) の混合溶媒に溶解し、炭酸(4-メトキシフェニル)(4-ニトロフェニル)(0. 15g)及びトリエチルアミン(0. 27ml)を加えた後、室温で1. 5時間撹拌した。反応液にジクロロメタンを加え希釈した後、0. 5N 水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=20/0~19/1)で精製した。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物0. 23g(収率69%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.77-1.88 (2H, m), 1.94-2.13 (4H, m), 2.51 (2H, t, J=8.0), 2.97 (3H, s), 3.21-3.31 (2H, m), 3.64-3.84 (7H, m), 4.43 (2H, d, J=6.5), 4.68 (1H, m), 6.27 (1H, dt, J=15.5, 6.5), 6.51 (1H, d, J=15.5), 6.91 (2H, d, J=8.5), 7.01 (1H, d, J=9.0), 7.13 (2H, d, J=8.5), 7.40 (1H, t, J=7.5), 7.47-7.54 (2H, m), 7.80-7.90 (2H, m), 8.18 (1H, d, J=2.5);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1668, 1338, 1152.

#### 参考例1

# 3-シアノ桂皮アルデヒド

3-シアノベンズアルデヒド(4.5g)をトルエン(200m1)に溶解し、トリフェニルホスホラニリデンアセトアルデヒド(13.6g)を加えた後、<math>70℃で4時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン)で精製した後、さらにトルエン及びヘキサンから再結晶化させることにより、標記化合物 3.09g(収率 5.7%)を淡黄色針状結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 6.76 (1H, dd, J=16.0, 7.5), 7.46 (1H, d, J=16.0), 7.58 (1H, t, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.80 (1H, d, J=8.0), 7.84 (1H, s), 9.75 (1H, d, J=7.5).

# 参考例 2

# $3 - (3 - \nu 7)7 + (2 - \nu 7) - (3 - \nu 7) + (3 - \nu 7) +$

参考例1で得られた3-シアノ桂皮アルデヒド(3.00g)をジクロロメタン(3

0m1)及びエタノール(70m1)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(1.32g)及び塩化セリウム(2.49g)を加えた後、同温で1.5時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、ジクロロメタンで3回抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=3/2)で精製することにより、標記化合物3.27g(収率定量的)を淡黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 4.37 (2H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 5.0), 6.62 (1H, d, J=16.0), 7.43 (1H, t, J=8.0), 7.52 (1H, d, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=8.0), 7.65 (1H, s).

# 参考例3

# 4-(1-t-プトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロニトロペンゼン

1-t-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン(3.32g)、2-クロロ-4-ニトロフェノール(2.36g)及びトリフェニルホスフィン(5.11g)をジクロロメタン(60ml)に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル(3.10ml)を滴下した後、室温で18時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=5/2)で精製することにより、標記化合物3.90g(収率76%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.48 (9H, s), 1.84-1.98 (4H, m) 3.54 (2H, m), 3.62 (2H, m), 4.73 (1H, m), 7.00 (1H, d, J=9.0), 8.14 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.31 (1H, d, J=3.0).

#### 参考例4

3-2000-4-(1-3+3) パーター (1-3-4) パーター (1-3-4) パーター (1-1-3-4) パーター (1-1-3-4) パーター (1-1-3-4) パーター (1-3-4) パーター (1-3-4) パーター (1.50g) を 9.0% (4.00g) に 照濁し、

37%ホルマリン(2.50g)を加え、100℃で2時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物1.12g(収率98%)を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.90-2.10 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.35-2.45 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 4.58 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=9.0), 8.13 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.30 (1H, d, J=3.0).

#### 参考例5

# 3-クロロ-4- (1-メチルピペリジン-4-イルオキシ) アニリン

参考例4で得られた3-クロロー4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン(8.48g)を酢酸(200ml)に溶解し、室温ですず粉末(18.59g)を加え、同温で一晩撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで5回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=3/1)で精製することにより、標記化合物6.95g(収率92%)を赤褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.82-2.02 (4H, m), 2.20-2.30 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.68-2.78 (2H, m), 4.12 (1H, m), 6.51 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.72 (1H, d, J=3.0), 6.81 (1H, d, J=8.5).

# 参考例 6

# N-[3-クロロ-4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スル ファモイル酢酸エチル

参考例5で得られた3-クロロ-4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン(6.95g)をジクロロメタン(150ml)に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル(3.88ml)及びピリジン(4.67ml)を滴下した後、室温で5時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した後、抽出液を無水硫

酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=4/1~1/1)で精製することにより、標記化合物9.12g(収率81%)を褐色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.90-2.00 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.40-2.50 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.41 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.21 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, d, J=2.5).

# 参考例7

N- [3-DDD-4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル]-N -[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル<math>] スルファモイル酢酸エチル

参考例2で得られた3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール(3.30g)、参考例6で得られたN-[3-クロロ-4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル(7.37g)及びトリフェニルホスフィン(5.93g)をジクロロメタン(200ml)に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル(3.49ml)を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/酢酸エチル=1/3~2/1)で精製することにより、標記化合物7.29g(収率73%)を橙色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.85-1.95 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.30-2.40 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.40 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.46-7.58 (4H, m).

#### 参考例8

3-クロロー4-(ピペリジン-4-イルオキシ)ニトロペンゼン

参考例3で得られた4-(1-t-ブトキシカルポニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロニトロペンゼン(7.91g)をジオキサン(80ml)に溶解し、室温で4N塩化水素ジオキサン溶液(70ml)を加えた後、同温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を水に溶解し、炭酸水素ナトリウムを加えて中和した後、析出した結晶をろ取することにより、標記化合物8.06g(収率定量的)を淡黄色針状結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.50-1.60 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.57-2.68 (2H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 3.96 (1H, m), 7.45 (1H, d, J=9.0), 8.18 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.31 (1H, d, J=3.0).

# 参考例9

# 4-(1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロニトロベンゼン

参考例8で得られた3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン(1.00g)をピリジン(20ml)に溶解し、氷冷下、無水酢酸(0.55ml)を滴下した後、室温で3時間撹拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物1.05g(収率90%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.88-2.03 (4H, m), 2.14 (3H, s), 3.50-3.63 (2H, m), 3.71 (1H, m), 3.94 (1H, m), 4.81 (1H, m), 7.01 (1H, d, J=9.0), 8.15 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.32 (1H, d, J=2.5).

# 参考例10

# 4- (1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ) -3-クロロアニリン

参考例9で得られた4-(1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロニトロペンゼン(1.05g)を酢酸(30ml)に溶解し、室温ですず粉末(2.09g)を加え、同温で10時間撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸カリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで5回抽出した。有機層を無水硫酸マ

グネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/メタノール=15/1)で精製することにより、標記化合物0.82g(収率86%)を橙色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.78-1.94 (4H, m), 2.11 (3H, s), 3.33-3.43 (1H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 3.70-3.82 (2H, m), 4.35 (1H, m), 6.53 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.74 (1H, d, J=3.0), 6.81 (1H, d, J=8.5).

# 参考例11

# 3-クロロ-4-(1-エチルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン

窒素雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム(230mg)をテトラヒドロフラン(5ml)に懸濁し、氷冷下、参考例10で得られた4-(1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロアニリンのテトラヒドロフラン(10ml)溶液を滴下した後、3.5時間加熱還流した後、水素化リチウムアルミニウム(115mg)を加え、さらに2時間加熱還流した。反応液を冷却した後、硫酸ナトリウム・10水和物を加え、さらに室温で一晩攪拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=3/1~1/2)で精製することにより、標記化合物448mg(収率58%)を褐色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.11 (3H, t, J=7.0), 1.82-1.93 (2H, m), 1.93-2.04 (2H, m), 2.29 (2H, m), 2.45 (2H, q, J=7.0), 2.78 (2H, m), 4.15 (1H, m), 6.51 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.73 (1H, d, J=3.0), 6.81 (1H, d, J=8.5).

# 参考例12

# N- [3-クロロ-4-(1-エチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例11で得られた3-クロロ-4-(1-エチルピペリジン-4-イルオキシ) アニリン(853mg)をジクロロメタン(20ml)に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル(0.45ml)及びピリジン(0.54ml)を滴下した後、室温で4時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した後、有機層を無水硫

酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=3/1~1/1)で精製することにより、標記化合物1113mg(収率82%)を黄褐色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.15 (3H, t, J=7.0), 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.87-2.00 (2H, m), 2.00-2.13 (2H, m), 2.40-2.60 (4H, m), 2.70-2.83 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.43 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.21 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, d, J=2.5).

#### 参考例13

N-[3-DDD-4-(1-エチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -N- [3-(3-シアノフェニル) -2-(E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチ

参考例2で得られた3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール(0.48g)、参考例12で得られたN-[3-クロロ-4-(1-エチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル(1.11g)及びトリフェニルホスフィン(0.87g)をジクロロメタン(20ml)に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル(0.51ml)を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/酢酸エチル=1/3~1/1)で精製することにより、標記化合物1.24g(収率83%)を橙色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.12 (3H, t, J=7.0), 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.86-1.98 (2H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 2.35-2.50 (2H, m), 2.48 (2H, q, J=7.0), 2.73 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.43 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=7.5), 7.48-7.58 (4H, m).

# 参考例14

3-クロロ-4-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ) ニトロベンゼン

参考例8で得られた3-クロロー4-(ピペリジン-4-イルオキシ) ニトロベンゼン (1.50g) をアセトン (20ml) に懸濁し、氷冷下、酢酸 (0.33ml) 及びシアノ水素化ほう素ナトリウム (0.18g) を加えた後、室温で4.5時間撹拌した後、シアノ水素化ほう素ナトリウム (0.18g) を加え、3時間攪拌した後、酢酸 (0.33ml) 及びシアノ水素化ほう素ナトリウム (0.18g) を加えた後、さらに室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物1.36g (収率78%) を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.09 (6H, d, J=6.5), 1.90-2.00 (2H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.45-2.60 (2H, m), 2.75-2.90 (3H, m), 4.59 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=9.0), 8.13 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.30 (1H, d, J=3.0).

# 参考例15

# 3-クロロ-4-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン

参考例14で得られた3-クロロ-4-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン(1.36g)を酢酸(30ml)に溶解し、室温ですず粉末(2.70g)を加え、同温で一晩撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=5/1~1/1)で精製することにより、標記化合物0.99g(収率81%)を褐色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.15 (6H, d, J=6.5), 1.80-2.20 (4H, m), 2.66 (2H, m), 2.97 (2H, m), 3.03 (1H, m), 4.27 (1H, m), 6.52 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.73 (1H, d, J=3.0), 6.80 (1H, d, J=8.5).

#### 参考例16

参考例15で得られた3-クロロ-4-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン(985mg)をジクロロメタン(20ml)に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル(0.49ml)及びピリジン(0.59ml)を滴下した後、室温で4時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=10/1~3/1)で精製することにより、標記化合物1094mg(収率71%)を橙色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.10 (6H, d, J=6.5), 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.84-1.98 (2H, m), 1.98-2.12 (2H, m), 2.50 (2H, m), 2.76-2.90 (3H, m), 3.92 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.39 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.20 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.39 (1H, d, J=2.5).

# 参考例17

N-[3-DDD-4-(1-YDDPDPDPDD-4-YDDPDD-4-YDDPDD-4-YDDPDD-4-YDDPDD-4-YDDPDD-4-YDDPDD-4-YDDPDD-4-YDDPDD-4-YDDPDD-4-YDDPDD-4-YDDPDD-4-YDDPDD-4-YDDPDD-4-YDDPDD-4-YDDPDD-4-YDDPDD-4-YDDPDD-4-YDDPD-4-YDDPDD-4-YDDP-4-YDDP-4-YDP-4-YDDP-4-YDDP-4-YDDP-4-YDDP-4-YDDP-4-YDDP-4-YDDP-4-YDDP-4-YDDP-4-YDDP-4-YDDP-4-YDDP-4-YDDP-4-YDDP-4-YDP-4-YDDP-4-YDDP-4-YDP-4-Y

参考例2で得られた3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール (0.46g)、参考例16で得られたN-[3-クロロ-4-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル (1.09g)及びトリフェニルホスフィン (0.82g)をジクロロメタン (30ml)に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.48ml)を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/酢酸エチル=1/2~1/1)で精製することにより、標記化合物1.17g (収率80%)を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.08 (6H, d, J=6.5), 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.84-1.95 (2H, m), 1.95-2.09 (2H, m), 2.47 (2H, m), 2.72-2.88 (3H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.41 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, d, J=9.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, d, J=9.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, dd, J=9.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, dd, J=9.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, dd, J=9.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, dd, J=9.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, dd, J=9.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, dd, J=9.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, dd, J=9.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, dd, J=9.

232

t, J=8.0), 7.48-7.58 (4H, m).

# 参考例18

# 4-(1-プチルピペリジン-4-イル<u>オキシ)-3-クロロニトロペンゼン</u>

参考例8で得られた3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼ ン (1.50g) 及びブチルアルデヒド (1.04ml) をジクロロメタン (30ml) に溶解し、氷冷下、酢酸(0.33ml)及びシアノ水素化ほう素ナトリウム(0.1 8g)を加えた後、室温で3時間撹拌した後、シアノ水素化ほう素ナトリウム(0.1) 8g)を加えた後、さらに室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エ チルで希釈した後、水、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機 層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカ ラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/ジクロロメタン=1/20)で精製 することにより、標記化合物0.88g(収率48%)を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 0.94 (3H, t, J=7.5), 1.35 (2H, m), 1.53 (2H, m), 1.92-2.04 (2H, m), 2.04-2.15 (2H, m), 2.44 (2H, m), 2.53 (2H, m), 2.75 (2H, m), 4.62 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=9.0), 8.13 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.30 (1H, d, J=2.5).

#### 参考例19

# 4-(1-プチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロアニリン

参考例18で得られた4-(1-プチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロ ニトロペンゼン(1.48g)を酢酸(30ml)に溶解し、室温ですず粉末(2.8 1 g) を加え、同温で一晩撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣 を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで2回抽出し、有機層を無水硫 酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマ トグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=5/1~3/1)で精製する ことにより、標記化合物1.09g(収率82%)を褐色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 0.93 (3H, t, J=7.5), 1.34 (2H, m), 1.60 (2H,

m), 1.92-2.02 (2H, m), 2.08-2.18 (2H, m), 2.62 (2H, m), 2.79 (2H, m), 2.94 (2H, m), 4.31 (1H, m), 6.52 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.73 (1H, d, J=3.0), 6.79 (1H, d, J=8.5).

# 参考例20

N- [4-(1-ブチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例19で得られた4-(1-ブチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロアニリン(1.09g)をジクロロメタン(20ml)に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル(0.52ml)及びピリジン(0.62ml)を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=20/1~9/1)で精製することにより、標記化合物1.41g(収率84%)を褐色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 0.93 (3H, t, J=7.5), 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.28-1.38 (2H, m), 1.54 (2H, m), 1.86-1.99 (2H, m), 2.02-2.15 (2H, m), 2.40-2.60 (4H, m), 2.79 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.41 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.21 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, d, J=2.5).

# 参考例21

N- [4-(1-プチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]-N- [3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3. - (3-シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペン-1-オール <math>(0.57g)、参考例 20 で得られた N-[4-(1-プチルピペリジン-4-イルオキシ) - 3-クロロフェニル] スルファモイル酢酸エチル <math>(1.41g) 及びトリフェニルホスフィン (1.02g) をジクロロメタン (30m!) に溶解し、氷冷下、

アゾジカルボン酸ジエチル (0.60ml)を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/酢酸エチル=1/20~1/10)で精製することにより、標記化合物1.17g (収率63%)を黄褐色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 0.93 (3H, t, J=7.5), 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.28-1.40 (2H, m), 1.48-1.60 (2H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.38-2.58 (4H, m), 2.77 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.38-4.52 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.48-7.58 (4H, m).

# 参考例22

# 4- (1-ペンジルピペリジン-4-イルオキシ) -3-クロロニトロペンゼン

参考例8で得られた3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ) ニトロベンゼン (1.00g) をN, N-ジメチルホルムアミド(20ml) に溶解し、氷冷下、ベンジルプロマミド(0.56ml) 及び炭酸カリウム(0.81g) を加えた後、室温で5時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=2/5~酢酸エチルのみ)で精製することにより、標記化合物1.02g(収率75%)を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.88-1.98 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 2.42 (2H, m), 2.72 (2H, m), 3.55 (2H, s), 4.58 (1H, m), 6.97 (1H, d, J=9.0), 7.23-7.37 (5H, m), 8.12 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.30 (1H, d, J=2.5).

# 参考例23

# 4- (1-ペンジルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロアニリン

参考例22で得られた4-(1-ベンジルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロニトロベンゼン(1.02g)を酢酸(40ml)に溶解し、室温ですず粉末(1.75g)を加え、同温で一晩撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残

査を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/メタノール=10/1)で精製することにより、標記化合物0.78g(収率84%)を褐色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.80-1.90 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.26 (2H, m), 2.76 (2H, m), 3.52 (2H, s), 4.12 (1H, m), 6.50 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.72 (1H, d, J=3.0), 6.80 (1H, d, J=8.5), 7.25 (1H, m), 7.28-7.36 (4H, m).

# 参考例24

WO 02/081448

N-[4-(1-ベンジルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]ス ルファモイル酢酸エチル

参考例23で得られた4-(1-ベンジルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロアニリン(780mg)をジクロロメタン(20ml)に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル(0.35ml)及びピリジン(0.40ml)を滴下した後、室温で2.5時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/メタノール=25/2)で精製することにより、標記化合物1018mg(収率89%)を黄褐色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.84-1.93 (2H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 2.36 (2H, m), 2.73 (2H, m), 3.54 (2H, s), 3.91 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.37 (1H, m), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.19 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.27 (1H, m), 7.29-7.37 (4H, m), 7.38 (1H, d, J=2.5).

# 参考例25

N-[4-(1-ペンジルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル] スルファモイル酢酸エ

# チル

参考例2で得られた3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール(0.36g)、参考例24で得られたN-[4-(1-ベンジルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]スルファモイル酢酸エチル(1.02g)及びトリフェニルホスフィン(0.69g)をジクロロメタン(20m1)に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル(0.40m1)を滴下した後、室温で2時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル)で精製することにより、標記化合物1.53g(収率定量的)を黄褐色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.84-1.93 (2H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 2.36 (2H, m), 2.71 (2H, m), 3.53 (2H, s), 3.98 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.40 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.91 (1H, d, J=9.0), 7.23-7.37 (6H, m), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.44-7.58 (4H, m).

# 参考例26

3-クロロー4-(1-フェネチルピペリジン-4-イルオキシ) ニトロベンゼン 参考例8で得られた3-クロロー4-(ピペリジン-4-イルオキシ) ニトロベンゼン (957mg) をN, N-ジメチルホルムアミド(20ml)に溶解し、氷冷下、フェネチルプロミド(0.61ml)及び炭酸カリウム(770mg)を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/5~酢酸エチルのみ)で精製することにより、標記化合物936mg(収率70%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.93-2.03 (2H, m), 2.03-2.13 (2H, m), 2.46-2.59 (2H, m), 2.61-2.71 (2H, m), 2.73-2.88 (4H, m), 4.61 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=9.0), 7.17-7.24 (3H, m), 7.24-7.34 (2H, m), 8.13 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.31 (1H, d, J=3.0).

237

#### 参考例27

# 3-クロロ-4-(1-フェネチルピペリジン-4-イルオキシ) アニリン

参考例26で得られた3-クロロ-4-(1-フェネチルピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン(936mg)を酢酸(40ml)に溶解し、室温ですず粉末(1540mg)を加え、同温で一晩撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/メタノール=10/1)で精製することにより、標記化合物720mg(収率84%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.83-1.95 (2H, m), 1.95-2.06 (2H, m), 2.37 (2H, m), 2.58-2.67 (2H, m), 2.77-2.91 (4H, m), 4.16 (1H, m), 6.52 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.73 (1H, d, J=3.0), 6.82 (1H, d, J=8.5), 7.17-7.24 (3H, m), 7.24-7.32 (2H, m).

# 参考例28

N-[3-クロロ-4-(1-フェネチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例27で得られた3-クロロ-4-(1-フェネチルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン(720mg)をジクロロメタン(20ml)に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル(0.31ml)及びピリジン(0.35ml)を滴下した後、室温で3時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/メタノール=25/2)で精製することにより、標記化合物936mg(収率89%)を黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.88-1.98 (2H, m),

1.98-2.08 (2H, m), 2.48 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.76-2.89 (4H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.41 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.18-7.24 (4H, m), 7.24-7.33 (2H, m), 7.39 (1H, d, J=2.5).

#### 参考例29

N-[3-DDD-4-(1-Dェネチルピペリジン-4-Tルオキシ) フェニル] -N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル] スルファモイル酢酸
エチル

参考例2で得られた3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール (325mg)、参考例28で得られたN-[3-クロロ-4-(1-フェネチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル (936mg)及びトリフェニルホスフィン (610mg)をジクロロメタン (20ml)に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.36ml)を滴下した後、室温で4時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ジクロロメタン=1/2~酢酸エチルのみ)で精製することにより、標記化合物1013mg (収率84%)を淡黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.87-1.98 (2H, m), 1.98-2.09 (2H, m), 2.47 (2H, m), 2.60-2.68 (2H, m), 2.76-2.87 (4H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.43 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.17-7.23 (3H, m), 7.23-7.34 (3H, m), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.48-7.58 (4H, m).

# 参考例30

た後、80℃で2時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、不溶物をろ去し、減圧下溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=4/1)で精製することにより、標記化合物1.86g(収率54%)を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 2.00-2.10 (2H, m), 2.11-2.21 (2H, m), 3.24 (2H, m), 3.48 (2H, m), 4.73 (1H, m), 6.88 (1H, t, J=7.5), 6.95-7.00 (2H, m), 7.03 (1H, d, J=9.0), 7.25-7.32 (2H, m), 8.15 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.31 (1H, d, J=3.0).

# 参考例31

# 3-クロロ-4-(1-フェニルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン

参考例30で得られた3-クロロ-4-(1-フェニルピペリジン-4-イルオキシ)ニトロペンゼン(1.86g)を酢酸(35ml)に溶解し、室温ですず粉末(3.32g)を加え、同温で1時間撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物1.69g(収率定量的)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.90-2.01 (2H, m), 2.03-2.12 (2H, m), 3.07 (2H, m), 3.55 (2H, m), 4.27 (1H, m), 6.53 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.74 (1H, d, J=3.0), 6.81-6.87 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=8.5), 6.96 (2H, d, J=8.0) 7.23-7.29 (2H, m).

# 参考例 3 2

# 

参考例31で得られた3-クロロ-4-(1-フェニルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン(1.69g)をジクロロメタン(25ml)に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル(1.15g)のジクロロメタン(5ml)溶液及びピリジン(0.50ml)を滴下した後、室温で2時間撹拌した。反応液に飽和塩化ナトリウム水溶液

を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=2/3)で精製することにより、標記化合物2.23g(収率88%)を無色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.95-2.05 (2H, m), 2.06-2.15 (2H, m), 3.17 (2H, m), 3.50 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.52 (1H, m), 6.86 (1H, t, J=7.5), 6.94-7.00 (2H, m), 6.97 (1H, d, J=9.0), 7.23 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.25-7.30 (2H, m), 7.40 (1H, d, J=2.5).

# 参考例33

N-[3-DDD-4-(1-Dxニルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] - N-[3-(3-シアノフェニル) -2-(E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例2で得られた3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール(0.41g)、参考例32で得られたN-[3-クロロ-4-(1-フェニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル(1.16g)及びトリフェニルホスフィン(0.87g)をジクロロメタン(25ml)に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル(0.52ml)を滴下した後、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ジクロロメタン=1/12)で精製することにより、標記化合物1.45g(収率95%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.95-2.05 (2H, m), 2.06-2.16 (2H, m), 3.18 (2H, m), 3.49 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.55 (1H, m), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.42 (1H, d, J=16.0), 6.86 (1H, t, J=7.5), 6.93-6.99 (2H, m), 6.97 (1H, d, J=9.0), 7.24-7.30 (2H, m), 7.33 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, t, J=7.5), 7.49-7.58 (4H, m).

# 参考例34

# 3-クロロ-4-(1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-4-イルオキシ)ニ トロペンゼン

参考例8で得られた3-クロロー4-(ピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼ ン(1.00g)をN、N-ジメチルホルムアミド(20m1)に溶解し、氷冷下、ブ ロモ酢酸メチル(0.43ml)及び炭酸カリウム(0.81g)を加えた後、室温で 一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水 硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロ マトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル)で精製することにより、標記化合物1.16 g(収率90%)を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.93-2.04 (2H, m), 2.04-2.15 (2H, m), 2.59-2.69 (2H, m), 2.73-2.83 (2H, m), 3.29 (2H, s), 3.74 (3H, s), 4.62 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=9.0), 8.13 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.31 (1H, d, J=2.5).

#### 参考例35

# 3-クロロ-4-(1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-4-イルオキシ)ア ニリン

参考例34で得られた3-クロロー4-(1-メトキシカルボニルメチルピペリジン -4-イルオキシ) ニトロペンゼン (1.16g) を酢酸 (30ml) に溶解し、室温 ですず粉末(2.09g)を加え、同温で一晩撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を 減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食 塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した 後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/メタノール =25/1)で精製することにより、標記化合物0.79g(収率75%)を黄色油状 物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.87-1.95 (2H, m), 1.95-2.03 (2H, m), 2.43-2.53 (2H, m), 2.77-2.86 (2H, m), 3.25 (2H, s), 3.73 (3H, s), 4.17 (1H, m), 6.51 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.73 (1H, d, J=3.0), 6.80 (1H, d, J=8.5).

参考例36

N-[3-クロロ-4-(1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-4-イルオキ シ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例35で得られた3-クロロー4-(1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン(0.79g)をジクロロメタン(20ml)に溶解し、 水冷下、クロロスルホニル酢酸エチル(0.37ml)及びピリジン(0.43ml) を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈した後、 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。 減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢 酸エチル)で精製することにより、標記化合物1.06g(収率89%)を黄色油状物 質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.90-1.99 (2H, m), 1.99-2.08 (2H, m), 2.53-2.62 (2H, m), 2.75-2.84 (2H, m), 3.27 (2H, s), 3.74 (3H, s), 3.91 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.41 (1H, m), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.20 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.39 (1H, d, J=2.5).

# 参考例37

N-[3-DDD-4-(1-X++DD)Nポニルメチルピペリジン-4-TN++DD) フェニル] <math>-N-[3-(3-D)DT ファモイル酢酸エチル

参考例2で得られた3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール(0.39g)、参考例36で得られたN-[3-クロロ-4-(1-メトキシカルポニルメチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル(1.06g)及びトリフェニルホスフィン(0.74g)をジクロロメタン(30ml)に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル(0.44ml)を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル)で精製することにより、標記化合物1.70g(収率定量的)を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.90-1.99 (2H, m), 1.99-2.08 (2H, m), 2.54-2.63 (2H, m), 2.75-2.84 (2H, m), 3.27 (2H, s), 3.73 (3H, s), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.45 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.44-7.58 (4H, m).

# 参考例38

参考例10で得られた4-(1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロアニリン(650mg)をジクロロメタン(20ml)に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル(0.33ml)及びピリジン(0.39ml)を滴下した後、室温で3.5時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチルのみ~酢酸エチル/メタノール=10/1)で精製することにより、標記化合物773mg(収率76%)を橙色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.82-1.98 (4H, m), 2.13 (3H, s), 3.47 (1H, m), 3.63 (1H, m), 3.72 (1H, m), 3.84 (1H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.60 (1H, m), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.23 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, d, J=2.5).

#### 参考例39

N-[4-(1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例2で得られた3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール (323mg)、参考例38で得られたN-[4-(1-アセチルピペリジン-4-

イルオキシ)-3-クロロフェニル]スルファモイル酢酸エチル(773mg)及びトリフェニルホスフィン(581mg)をジクロロメタン(20ml)に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル(0.34ml)を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチルのみ~酢酸エチル/メタノール=9/1)で精製することにより、標記化合物73mg(収率71%)を淡黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.82-1.98 (4H, m), 2.12 (3H, s), 3.48 (1H, m), 3.61 (1H, m), 3.70 (1H, m), 3.85 (1H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.63 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.42 (1H, d, J=16.0), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.34 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, t, J=8.0), 7.48-7.58 (4H, m).

#### 参考例40

4-(1-カルバモイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロニトロベンゼン 参考例8で得られた3-クロロー4-(ピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン (500mg)をN,N-ジメチルアセトアミド(10ml)に溶解し、氷冷下、シアン酸カリウム(790mg)を加え、室温で一晩撹拌した後、シアン酸カリウム(790mg)を加え、室温で一晩撹拌した後、シアン酸カリウム(790mg)を加え、40℃で一晩撹拌した後、4N塩化水素ジオキサン溶液(1.0ml)を加え、さらに室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物523mg(収率88%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.53-1.67 (2H, m), 1.86-2.00 (2H, m), 3.18-3.31 (2H, m), 3.51-3.64 (2H, m), 4.92 (1H, m), 7.49 (1H, d, J=9.0), 8.20 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.33 (1H, d, J=2.5).

#### 参考例41

4-(1-カルバモイルピペリジン-4-イルオキシ) -3-クロロアニリン 参考例 4 0 で得られた 4-(1-カルバモイルピペリジン-4-イルオキシ) -3-

クロロニトロペンゼン(1.25g)を酢酸(30ml)に溶解し、室温ですず粉末(2.47g)を加え、同温で一晩撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=20/1)で精製することにより、標記化合物0.91g(収率81%)を淡橙色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.80-1.96 (4H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.62-3.72 (2H, m), 4.33 (1H, m), 6.52 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.74 (1H, d, J=3.0), 6.81 (1H, d, J=8.5).

# 参考例42

N-[4-(1-カルバモイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例41で得られた4-(1-カルバモイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロアニリン(907mg)をジクロロメタン(20ml)に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル(0.45ml)及びジイソプロピルエチルアミン(0.88ml)を滴下した後、室温で一晩撹拌した後、クロロスルホニル酢酸エチル(0.05ml)を加え、さらに室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=30/1~20/1)で精製することにより、標記化合物809mg(収率57%)を淡黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.83-1.99 (4H, m), 3.47 (2H, m), 3.61 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.58 (1H, m), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.23 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, d, J=2.5).

#### 参考例43

 $N - [4 - (1 - \pi) N + (1 - \pi)$ 

WO 02/081448

-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル] スルファモイル酢酸 エチル

参考例2で得られた3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール(322mg)、参考例42で得られたN-[4-(1-カルバモイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]スルファモイル酢酸エチル(809mg)及びトリフェニルホスフィン(610mg)をジクロロメタン(20ml)に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル(0.36ml)を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/メタノール=10/1)で精製することにより、標記化合物1015mg(収率94%)を淡黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.84-1.99 (4H, m), 3.48 (2H, m), 3.59 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.62 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.33 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, t, J=8.0), 7.49-7.57 (4H, m).

# 参考例44

3-クロロ-4-(1-メタンスルホニルピペリジン-4-イルオキシ) ニトロベン ゼン

参考例8で得られた3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン(1.00g)をジクロロメタン(20ml)に懸濁し、氷冷下、メタンスルホニルクロリド(0.33ml)及びトリエチルアミン(1.09ml)を加えた後、室温で2時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=1/1)で精製することにより、標記化合物0.96g(収率73%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 2.06-2.14 (4H, m), 2.84 (3H, s), 3.29 (2H, m), 3.55 (2H, m), 4.82 (1H, m), 7.00 (1H, d, J=9.0), 8.16 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.33 (1H, d, J=2.5).

# 参考例45

<u>3-クロロ-4-(1-メタンスルホニルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン</u>

参考例44で得られた3-クロロ-4-(1-メタンスルホニルピペリジン-4-イルオキシ)ニトロペンゼン(955mg)を酢酸(30ml)に溶解し、室温ですず粉末(1690mg)を加え、同温で一晩撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=5/3)で精製することにより、標記化合物737mg(収率85%)を黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.92-2.08 (4H, m), 2.81 (3H, s), 3.33-3.45 (4H, m), 4.38 (1H, m), 6.54 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.74 (1H, d, J=3.0), 6.80 (1H, d, J=8.5).

# 参考例46

N-[3-クロロ-4-(1-メタンスルホニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例45で得られた3-クロロ-4-(1-メタンスルホニルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン(737mg)をジクロロメタン(20m1)に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル(0.33ml)及びピリジン(0.39ml)を滴下した後、室温で1時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=3/2)で精製することにより、標記化合物805mg(収率73%)を桃色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.26 (3H, t, J=7.0), 1.96-2.10 (4H, m), 2.82 (3H, s), 3.31 (2H, m), 3.47 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.62 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.23 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.42 (1H, d, J=2.5).

#### 参考例47

N-[4-(1-カルバモイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸 エチル

参考例2で得られた3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール(296mg)、参考例46で得られたN-[3-クロロ-4-(1-メタンスルホニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル(805mg)及びトリフェニルホスフィン(560mg)をジクロロメタン(20m1)に溶解し、水冷下、アゾジカルボン酸ジエチル(0.33m1)を滴下した後、室温で5時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/酢酸エチル=20/1~10/1)で精製することにより、標記化合物835mg(収率79%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.96-2.09 (4H, m), 2.82 (3H, s), 3.30 (2H, m), 3.48 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.65 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.42 (1H, d, J=16.0), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.35 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, t, J=7.5), 7.50-7.55 (2H, m), 7.56 (1H, s), 7.56 (1H, d, J=2.5).

#### 参考例48

<u>3-クロロ-4-[1-(2-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]ニトロペン</u>ゼン

参考例8で得られた3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ) ニトロベンゼン(3.00g)をピリジン(30ml)に懸濁し、室温で2-プロモピリジン(1.25ml)を加えた後、150℃で16時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=1/2)で精製することにより、標記化合物0.80g(収率2

# 0%)を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.93-2.06 (2H, m), 2.06-2.17 (2H, m), 3.60-3.72 (2H, m), 3.79-3.90 (2H, m), 4.79 (1H, m), 6.64 (1H, dd, J=7.0, 5.0), 6.71 (1H, d, J=8.5), 7.04 (1H, d, J=9.0), 7.50 (1H, m), 8.16 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.20 (1H, dd, J=5.0, 2.0), 8.32 (1H, d, J=3.0).

#### 参考例 4 9

3-クロロー4- [1-(2-ピリジル) ピペリジン-4-イルオキシ] アニリン 参考例48で得られた3-クロロー4- [1-(2-ピリジル) ピペリジン-4-イルオキシ] ニトロベンゼン(796mg)を酢酸(40ml)に溶解し、室温ですず粉末(1420mg)を加え、同温で一晩撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=1/1)で精製することにより、標記化合物680mg(収率94%)を淡赤紫色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.83-1.95 (2H, m), 1.97-2.07 (2H, m), 3.41 (2H, m), 3.95 (2H, m), 4.34 (1H, m), 6.53 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.59 (1H, dd, J=7.0, 5.5), 6.69 (1H, d, J=8.5), 6.74 (1H, d, J=3.0), 6.85 (1H, d, J=8.5), 7.47 (1H, m), 8.19 (1H, m).

#### 参考例50

N-[3-DDD-4-[1-(2-ピリジル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例49で得られた3-クロロ-4-[1-(2-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]アニリン(680mg)をジクロロメタン(20ml)に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル(0.32ml)及びピリジン(0.36ml)を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減

WO 02/081448 PCT/JP02/03355

圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=1/1)で精製することにより、標記化合物858mg(収率85%)を淡黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.88-1.98 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 3.56 (2H, m), 3.86 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.58 (1H, m), 6.61 (1H, m), 6.70 (1H, d, J=8.5), 6.97 (1H, d, J=9.0), 7.23 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, d, J=2.5), 7.48 (1H, m), 8.19 (1H, m).

#### 参考例51

N-[3-DDD-4-[1-(2-ピリジル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] -N-[3-(3-シアノフェニル) -2-(E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例2で得られた3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール (316mg)、参考例50で得られたN-[3-クロロ-4-[1-(2-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル(858mg)及びトリフェニルホスフィン(590mg)をジクロロメタン(20m1)に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル(0.35m1)を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/酢酸エチル=10/1)で精製することにより、標記化合物1100mg(収率98%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.88-1.98 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 3.57 (2H, m), 3.84 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.61 (1H, m), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.42 (1H, d, J=16.0), 6.61 (1H, dd, J=7.0, 5.0), 6.69 (1H, d, J=8.5), 6.97 (1H, d, J=9.0), 7.33 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, t, J=8.0), 7.48 (1H, m), 7.50-7.58 (4H, m), 8.19 (1H, m).

## 参考例52

3-クロロー4- [1-(3-ピリジル) ピペリジン-4-イルオキシ] ニトロペン

ゼン

参考例8で得られた3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ) ニトロベンゼン(2.72g)、3-プロモピリジン(2.01g)、2-(ジーt-ブチルホスフィノ) ピフェニル(0.32g)、トリス(ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム(0.49g)、及びt-プトキシナトリウム(1.22g) をトルエン(30ml) に懸濁した後、70℃で2時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、不溶物をろ去し、減圧下溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=9/1) で精製することにより、標記化合物1.56g(収率44%)を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 2.03-2.22 (4H, m), 3.31 (2H, m), 3.49 (2H, m), 4.77 (1H, m), 7.03 (1H, d, J=9.0), 7.18 (1H, dd, J=8.5, 4.5), 7.24 (1H, m), 8.12 (1H, dd, J=4.5, 1.5), 8.16 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.32 (1H, d, J=3.0), 8.36 (1H, d, J=3.0).

## 参考例53

3-クロロー4-[1-(3-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]アニリン参考例52で得られた3-クロロー4-[1-(3-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]ニトロベンゼン(1.54g)を酢酸(30ml)に溶解し、室温ですず粉末(2.74g)を加え、同温で1時間撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=9/1)で精製することにより、標記化合物1.39g(収率99%)を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.92-2.11 (4H, m), 3.14 (2H, m), 3.56 (2H, m), 4.31 (1H, m), 6.53 (1H, dd, J=9.0, 2.0), 6.74 (1H, d, J=2.0), 6.84 (1H, d, J=9.0),

7.16 (1H, dd, J=8.5, 4.5), 7.21 (1H, m), 8.08 (1H, d, J=4.5), 8.34 (1H, d, J=2.5).

#### 参考例54

N- [3-クロロ-4- [1-(3-ピリジル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例53で得られた3-クロロ-4-[1-(3-ピリジル) ピペリジン-4-イルオキシ] アニリン(1.38g) をジクロロメタン(20ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル(0.93g) のジクロロメタン(5ml) 溶液及びピリジン(0.37ml) を滴下した後、室温で2時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=9/1) で精製することにより、標記化合物1.61g(収率78%)を淡茶色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.97-2.15 (4H, m), 3.24 (2H, m), 3.51 (2H, m), 3.93 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.56 (1H, m), 6.97 (1H, d, J=9.0), 7.18 (1H, dd, J=8.5, 4.0), 7.21-7.28 (2H, m), 7.42 (1H, d, J=2.5), 8.10 (1H, d, J=4.0), 8.35 (1H,s).

## 参考例55

N-[3-DDDD-4-[1-(3-ピリジル), ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] -N-[3-(3-シアノフェニル) -2-(E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例2で得られた3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール (294mg)、参考例54で得られたN-[3-クロロ-4-[1-(3-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル(840mg)及びトリフェニルホスフィン(630mg)をジクロロメタン(20ml)に溶解し、水冷下、アゾジカルボン酸ジエチル(0.38ml)を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=97/3)で精製することにより、標記化合物20

60mg(収率定量的)を黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.97-2.16 (4H, m), 3.25 (2H, m), 3.49 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.60 (1H, m), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.42 (1H, d, J=16.0), 6.97 (1H, d, J=9.0), 7.34 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, t, J=8.0), 7.44-7.71 (6H, m), 8.10 (1H, m), 8.35 (1H, m).

#### 参考例56

<u>3-クロロー4-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]ニトロベン</u>ゼン

参考例8で得られた3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ) ニトロベンゼン(3.00g)をN, N-ジメチルホルムアミド(30ml)に溶解し、室温で4-プロモピリジン(2.50g)及びN-メチルモルホリン(5.14ml)を加えた後、150℃で7時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=30/1~10/1)で精製することにより、標記化合物1.27g(収率33%)を濃黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.98-2.14 (4H, m), 3.46-3.55 (2H, m), 3.58-3.67 (2H, m), 4.83 (1H, m), 6.72 (2H, d, J=6.5), 7.03 (1H, d, J=9.0), 8.16 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.28 (2H, d, J=6.5), 8.32 (1H, d, J=3.0).

#### 参考例57

3-クロロ-4-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルオキシ] アニリン 参考例56で得られた3-クロロ-4-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルオキシ] ニトロペンゼン(1.26g) を酢酸(50ml) に溶解し、室温ですず粉末(2.24g) を加え、同温で一晩撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を

無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=10/1~1/1)で精製することにより、標記化合物0.85g(収率74%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.85-2.05 (4H, m), 3.30-3.38 (2H, m), 3.65-3.73 (2H, m), 4.37 (1H, m), 6.54 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.69 (2H, dd, J=5.0, 1.5), 6.74 (1H, d, J=3.0), 6.83 (1H, d, J=8.5), 8.25 (2H, dd, J=5.0, 1.5).

#### 参考例58

N-[3-DDD-4-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例57で得られた3-クロロー4-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]アニリン(854mg)をジクロロメタン(20ml)に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル(0.40ml)及びピリジン(0.45ml)を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで2回抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=5/1~2/1)で精製することにより、標記化合物888mg(収率70%)を黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.94-2.07 (4H, m), 3.47 (2H, m), 3.65 (2H, m), 3.93 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.63 (1H, m), 6.72 (2H, dd, J=5.0, 1.5), 6.96 (1H, d, J=9.0), 7.25 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.43 (1H, d, J=2.5), 8.26 (2H, dd, J=5.0, 1.5).

#### 参考例 5 9

N-[3-DDD-4-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] <math>-N-[3-(3-シアノフェニル) -2-(E)-プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例2で得られた3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール (327mg)、参考例58で得られたN-[3-クロロ-4-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル (887mg)及びトリフェニルホスフィン (620mg)をジクロロメタン (20ml)に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.36ml)を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=20/1~10/1)で精製することにより、標記化合物637mg (収率55%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.97-2.07 (4H, m), 3.45 (2H, m), 3.62 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.65 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.42 (1H, d, J=16.0), 6.70 (2H, d, J=6.5), 6.96 (1H, d, J=9.0), 7.34 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, t, J=7.5), 7.53 (2H, m), 7.56 (1H, s), 7.56 (1H, d, J=2.5), 8.27 (2H, d, J=6.5).

#### 参考例60

<u>3-クロロ-4-[1-(2-ピリミジル) ピペリジン-4-イルオキシ] ニトロベンゼン</u>

参考例8で得られた3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン(2.50g)をエタノール(30ml)に溶解し、室温で2-クロロピリミジン(1.12g)を加えた後、30℃で8時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、析出した結晶をろ取することにより、標記化合物及び2-クロロピリミジンの混合物を得た。これにジクロロメタンを加え、不溶物をろ去した後、ろ液を減圧下濃縮することにより、標記化合物1.29g(収率39%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.90-2.00 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 3.92-4.00 (2H, m), 4.00-4.08 (2H, m), 4.82 (1H, m), 6.51 (1H, t, J=5.0), 7.04 (1H, d, J=9.0), 8.16 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.32 (1H, d, J=3.0), 8.33 (2H, d, J=5.0).

#### 参考例61

3-クロロー4-[1-(2-ピリミジル) ピペリジン-4-イルオキシ] アニリン 参考例60で得られた3-クロロー4-[1-(2-ピリミジル) ピペリジン-4-イルオキシ] ニトロベンゼン(1.29g) を酢酸(40ml)に溶解し、室温ですず粉末(2.28g)を加え、同温で一晩撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで3回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=2/1)で精製することにより、標記化合物1.01g(収率86%)を褐色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.80-1.90 (2H, m), 1.92-2.02 (2H, m), 3.67 (2H, m), 4.20 (2H, m), 4.37 (1H, m), 6.46 (1H, t, J=4.5), 6.53 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.74 (1H, d, J=3.0), 6.85 (1H, d, J=8.5), 8.30 (2H, d, J=4.5).

## 参考例62

N-[3-クロロ-4-[1-(2-ピリミジル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例61で得られた3-クロロー4-[1-(2-ピリミジル) ピペリジン-4-イルオキシ] アニリン(1.01g) をジクロロメタン(30ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル(0.47ml) 及びピリジン(0.53ml) を滴下した後、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=2/1~1/1) で精製することにより、標記化合物1.29g(収率85%)を淡褐色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.85-1.95 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 3.85 (2H, m), 3.93 (2H, s), 4.09 (2H, m), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.61 (1H, m), 6.48 (1H, t, J=4.5), 6.98 (1H, d, J=9.0), 7.23 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, d, J=2.5), 8.32 (2H, d, J=4.5).

WO 02/081448

257

## 参考例63

N-[3-DDD-4-[1-(2-ピリミジル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] <math>-N-[3-(3-シアノフェニル) -2-(E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例2で得られた3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール (0.47g)、参考例62で得られたN-[3-クロロ-4-[1-(2-ピリミジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル (1.29g)及びトリフェニルホスフィン (0.89g)をジクロロメタン (30ml)に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.52ml)を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/酢酸エチル=9/1)で精製することにより、標記化合物1.59g (収率94%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.85-1.95 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 3.87 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.06 (2H, m), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.64 (1H, m), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.43 (1H, d, J=16.0), 6.48 (1H, t, J=4.5), 6.98 (1H, d, J=9.0), 7.34 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, t, J=8.0), 7.50-7.55 (2H, m), 7.55 (1H, d, J=2.5), 7.57 (1H, s), 8.31 (2H, d, J=4.5).

#### 参考例 6 4

3-クロロ-4- [1-(3-ピリジルメチル) ピペリジン-4-イルオキシ] ニト ロペンゼン

参考例8で得られた3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン(1.00g)をN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)に溶解し、室温で3-(プロモメチル)ピリジン臭化水素酸塩(1.08g)及び炭酸カリウム(1.08g)を加えた後、同温で2時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶

出溶媒: ジクロロメタン/メタノール=25/1) で精製することにより、標記化合物 0.98g (収率72%) を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.88-1.98 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 2.39-2.49 (2H, m), 2.65-2.75 (2H, m), 3.56 (2H, s), 4.60 (1H, m), 6.97 (1H, d, J=9.0), 7.27 (1H, dd, J=8.0, 5.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 8.12 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.30 (1H, d, J=3.0), 8.52 (1H, dd, J=5.0, 1.5), 8.56 (1H, d, J=1.5).

#### 参考例65

<u>3 - クロロー 4 - [1 - (3 - ピリジルメチル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] アニリン</u>

参考例64で得られた3-クロロ-4-[1-(3-ピリジルメチル)ピペリジン-4-イルオキシ]ニトロペンゼン(980mg)を酢酸(50ml)に溶解し、室温ですず粉末(1670mg)を加え、同温で一晩撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで3回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=10/1~5/1)で精製することにより、標記化合物874mg(収率98%)を淡黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.80-1.90 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.32 (2H, m), 2.76 (2H, m), 3.55 (2H, s), 4.16 (1H, m), 6.51 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.72 (1H, d, J=3.0), 6.80 (1H, d, J=8.5), 7.27 (1H, m), 7.70 (1H, d, J=7.5), 8.51 (1H, d, J=6.5), 8.55 (1H, s).

#### 参考例66

N-[3-クロロ-4-[1-(3-ピリジルメチル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例65で得られた3-クロロ-4-[1-(3-ピリジルメチル) ピペリジン-4-イルオキシ] アニリン(874mg) をジクロロメタン(20m1) に溶解し、氷

冷下、クロロスルホニル酢酸エチル(0.39ml)及びピリジン(0.44ml)を 滴下した後、室温で3時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナト リウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機 層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカ ラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=20/1~10/ 1)で精製することにより、標記化合物770mg(収率60%)を黄色無定形固体と して得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.84-1.93 (2H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 2.38 (2H, m), 2.72 (2H, m), 3.55 (2H, s), 3.91 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.39 (1H, m), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.20 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.27 (1H, m), 7.39 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=7.5), 8.51 (1H, d, J=3.5), 8.56 (1H, s).

## 参考例67

N-[3-DDD-4-[1-(3-ピリジルメチル) ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル] -N-[3-(3-シアノフェニル) -2-(E) -プロペニル] スルファ モイル酢酸エチル

参考例2で得られた3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール(275mg)、参考例66で得られたN-[3-クロロ-4-[1-(3-ピリジルメチル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル(770mg)及びトリフェニルホスフィン(520mg)をジクロロメタン(20m1)に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル(0.30m1)を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/メタノール=10/1~5/1)で精製することにより、標記化合物949mg(収率95%)を淡黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.84-1.93 (2H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 2.38 (2H, m), 2.70 (2H, m), 3.54 (2H, s), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.42 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.26 (1H, dd, J=7.5, 5.0), 7.30 (1H, dd, J=9.0),

WO 02/081448 PCT/JP02/03355

2.5), 7.40 (1H, t, J=7.5), 7.48-7.54 (3H, m), 7.55 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=7.5), 8.51 (1H, dd, J=5.0, 1.5), 8.55 (1H, d, J=1.5).

#### 参考例68

<u>4-(1-t-プトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロアニ</u>リン

参考例 3 で得られた 4-(1-t-プトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) <math>-3-クロロニトロベンゼン(2. 40g)を酢酸(50m1)に溶解し、室温で 亜鉛粉末(5.60g)を 4 回に分けて加え、同温で 2 時間撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:  $\wedge$ キサン/酢酸エチル=1/1)で精製することにより、標記化合物 1.99g(収率 87%)を橙色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.47 (9H, s), 1.77 (2H, m), 1.87 (2H, m), 3.31 (2H, m), 3.72 (2H, m), 4.26 (1H, m), 6.52 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 6.73 (1H, d, J=3.0), 6.80 (1H, d, J=9.0).

#### 参考例69

N-[4-(1-t-プトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例68で得られた4-(1-t-プトキシカルポニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロアニリン(1.50g)をジクロロメタン(20m1)に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル(0.74m1)及びピリジン(0.56m1)を滴下した後、室温で5時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=3/2)で精製することにより、標記化合物1.19g(収率54%)を淡赤色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.79-1.92 (4H, m), 3.46 (2H, m), 3.64 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.52 (1H, m), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.22 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, d, J=2.5).

#### 参考例70

参考例2で得られた3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) -プロペン-1 - オール (0.40g)、参考例69で得られたN - [4 - (1 - t - プトキシカルボニルピペリジン-4 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル] スルファモイル酢酸エチル (1.19g) 及びトリフェニルホスフィン (0.79g) をジクロロメタン (20ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.50ml) を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒:ジクロロメタン/酢酸エチル=10/1) で精製することにより、標記化合物1.20g (収率78%) を淡赤色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.79-1.92 (4H, m), 3.47 (2H, m), 3.62 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.55 (1H, m), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.32 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.41 (1H, t, J=7.5), 7.50-7.58 (4H, m).

#### 参考例71

N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]-N-[3-(3-(3-2))-3-クロロフェニル]-N-[3-(3-2)]-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例70で得られたN-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル(1.25g)をエタノール(15ml)に溶解し、室温で4N塩化水素ジオキサン溶液(15ml)を加えた後、同温で4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物1.10g(収率定量的)を淡黄色油状

物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.76-1.88 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.85 (2H, m), 3.20 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.5), 4.50 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.32 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.49-7.59 (4H, m).

#### 参考例72

N-[3-DDD-4-[1-(4-ピリジルメチル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] -N-[3-(3-シアノフェニル) -2-(E)-プロペニル] スルファ モイル酢酸エチル

参考例 7 1 で得られた N- [4-(ピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル(1.10g)をN,N-ジメチルホルムアミド(30m1)に溶解し、室温で4-(プロモメチル)ピリジン臭化水素酸塩(0.59g)及び炭酸カリウム(0.59g)を加えた後、同温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/メタノール=10/1)で精製することにより、標記化合物 0.97g(収率 75%)を淡黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.86-1.95 (2H, m), 1.95-2.04 (2H, m), 2.38 (2H, m), 2.70 (2H, m), 3.53 (2H, s), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.43 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.28 (2H, d, J=6.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.49-7.54 (2H, m), 7.53 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, s), 8.54 (2H, d, J=6.0).

## 参考例73

## 2-(2-プロモエチル) ピリジン

2-ピリジンエタノール(1.00ml)をテトラヒドロフラン(20ml)に溶解し、室温で、トリフェニルホスフィン(3.51g)及び四臭化炭素(4.44g)を加えた後、同温で一晩攪拌した。反応液にエーテルを加えて不溶物をろ去した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/3)で精製することにより、標記化合物1.30g(収率78%)を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 3.34 (2H, t, J=7.0), 3.78 (2H, t, J=7.0), 7.15-7.23 (2H, m), 7.64 (1H, m), 8.57 (1H, m).

## 参考例74

# <u>3-クロロ-4-[1-[2-(2-ピリジル)エチル] ピペリジン-4-イルオキ</u>シ] ニトロペンゼン

参考例8で得られた3-クロロー4-(ピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン (1.50g)をN,N-ジメチルホルムアミド(30ml)に溶解し、室温で、参考例73で得られた2-(2-プロモエチル)ピリジン(1.30g)及び炭酸カリウム(1.21g)を加えた後、同温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=10/1~5/1)で精製することにより、標記化合物1.57g(収率74%)を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.89-2.00 (2H, m), 2.00-2.11 (2H, m), 2.52 (2H, m), 2.75-2.85 (2H, m), 2.83 (2H, m), 3.01 (2H, m), 4.59 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=9.0), 7.13 (1H, dd, J=7.5, 5.0), 7.20 (1H, d, J=8.0), 7.61 (1H, m), 8.13 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.30 (1H, d, J=3.0), 8.53 (1H, d, J=5.0).

#### 参考例75

WO 02/081448

3-クロロ-4- [1-[2-(2-ピリジル) エチル] ピペリジン-4-イルオキシ] アニリン

参考例74で得られた3-クロロ-4-[1-[2-(2-ピリジル) エチル] ピペリジン-4-イルオキシ] ニトロベンゼン(1.57g) を酢酸(50ml)に溶解し、室温ですず粉末(2.58g)を加え、同温で一晩撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで5回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=5/1~1/1)で精製することにより、標記化合物1.26g(収率87%)を淡黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.82-1.94 (2H, m), 1.94-2.06 (2H, m), 2.40 (2H, m), 2.81 (2H, m), 2.89 (2H, m), 3.02 (2H, m), 4.15 (1H, m), 6.51 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.73 (1H, d, J=3.0), 6.81 (1H, d, J=8.5), 7.12 (1H, dd, J=7.5, 5.0), 7.20 (1H, d, J=8.0), 7.60 (1H, m), 8.52 (1H, d, J=5.0).

#### 参考例76

N- [3-DDD-4-[1-[2-(2-ピリジル) エチル] ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例75で得られた3-クロロ-4-[1-[2-(2-ピリジル)エチル]ピペリジン-4-イルオキシ]アニリン(1.26g)をジクロロメタン(30ml)に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル(0.54ml)及びピリジン(0.61ml)を滴下した後、室温で2時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=10/1~5/1)で精製することにより、標記化合物1.50g(収率82%)を淡黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.86-1.97 (2H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 2.50 (2H, m), 2.77-2.92 (4H, m), 3.03 (2H, m), 3.92 (2H, s),

4.29 (2H, q, J=7.0), 4.40 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.13 (1H, m), 7.21 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.17-7.24 (1H, m), 7.40 (1H, d, J=2.5), 7.61 (1H, m), 8.53 (1H, d, J=5.0).

## 参考例77

参考例2で得られた3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) -プロペン-1-オール (0.52g)、参考例76で得られたN - [3 - クロロ-4 - [1 - [2 - (2 - ピリジル) エチル] ピペリジン-4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル (1.50g) 及びトリフェニルホスフィン (0.98g) をジクロロメタン (40 m1) に溶解し、氷冷下、アゾジカルポン酸ジエチル (0.57m1) を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=30/1~10/1) で精製することにより、標記化合物1.73g (収率89%) を淡黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.86-1.98 (2H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 2.51 (2H, m), 2.78-2.92 (4H, m), 3.03 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.43 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.12 (1H, m), 7.20 (1H, d, J=8.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.49-7.55 (3H, m), 7.56 (1H, s), 7.60 (1H, m), 8.53 (1H, d, J=4.5).

## 参考例78

3-クロロ-4- (1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) ニトロベンゼン

参考例8で得られた3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ) ニトロベンゼン (4.00g) をN, N-ジメチルホルムアミド(70m1) に溶解し、室温で、シ

WO 02/081448

クロペンチルブロミド (1.96ml)及び炭酸カリウム (3.23g)を加えた後、100℃で7時間撹拌した。反応の進行が遅いため、シクロペンチルブロミド (0.70ml)を加えた後、さらに100℃で2時間、120℃で5時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=30/1~10/1)で精製することにより、標記化合物 2.35g (収率46%)を褐色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.37-1.48 (2H, m), 1.50-1.61 (2H, m), 1.65-1.76 (2H, m), 1.85-2.00 (4H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.50 (2H, m), 2.57 (1H, m), 2.75 (2H, m), 4.59 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=9.0), 8.13 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.30 (1H, d, J=3.0).

#### 参考例79

## 3-クロロ-4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン

参考例78で得られた3-クロロー4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)ニトロペンゼン(2.35g)を酢酸(50ml)に溶解し、室温ですず粉末(4.29g)を加え、同温で一晩撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで5回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=5/1~1/1)で精製することにより、標記化合物1.97g(収率92%)を淡褐色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.48-1.61 (2H, m), 1.61-1.78 (4H, m), 1.86-2.02 (4H, m), 2.06-2.19 (2H, m), 2.76 (2H, m), 2.85 (1H, m), 2.94 (2H, m), 4.29 (1H, m), 6.52 (1H, dd, J=8.5, 2.5), 6.73 (1H, d, J=2.5), 6.79 (1H, d, J=8.5).

#### 参考例80

N-[3-クロロ-4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニ

## ル] スルファモイル酢酸エチル

参考例79で得られた3-クロロー4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン(1.97g)をジクロロメタン(40ml)に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル(0.94ml)及びピリジン(1.08ml)を滴下した後、室温で3時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=25/1~10/1)で精製することにより、標記化合物1.09g(収率37%)を淡褐色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.38-1.62 (4H, m), 1.62-1.77 (2H, m), 1.80-1.96 (4H, m), 1.96-2.09 (2H, m), 2.47 (2H, m), 2.59 (1H, m), 2.79 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.39 (1H, m), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.20 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.39 (1H, d, J=2.5).

## 参考例81

N-[3-DDD-4-(1-シDDペンチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル 酢酸エチル

参考例2で得られた3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール(0.39g)、参考例80で得られたN-[3-クロロ-4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル(1.09g)及びトリフェニルホスフィン(0.77g)をジクロロメタン(30ml)に溶解し、水冷下、アゾジカルボン酸ジエチル(0.45ml)を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/メタノール=10/1~5/1)で精製することにより、標記化合物1.30g(収率91%)を黄褐色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.40-1.61 (4H, m), 1.64-1.80 (2H, m), 1.83-1.99 (4H, m), 1.99-2.14 (2H, m), 2.40-2.68 (3H, m),

268

2.68-2.87 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.46 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.48-7.55 (3H, m), 7.56 (1H, s).

#### 参考例82

1-t-プトキシカルポニル-2-メチル-4-ピペリドン エチレン ケタール

4-ピペリドン エチレン ケタール (9.6g) をアセトン (100m1) に溶解し、 氷冷下、ジ t-ブチルジカーポネート (16.0g) を加え、室温で1時間撹拌した。 反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエーテルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄し た。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、 1-t-ブトキシカルポニル-4-ピペリドン エチレン ケタール (17.4g) を淡 黄色固体として得た。

次いで、これをエーテル(200ml)に溶解し、-78℃で、N, N, N', N'ーテトラメチルエチレンジアミン(13.0ml)及び1N s - ブチルリチウム(シクロヘキサン及びヘキサン混合溶液)(88.0ml)を滴下した後、-30℃で30分間撹拌した。反応液を再び-78℃まで冷却した後、ヨウ化メチルを加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水を注いだ後、エーテルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=9/1)で精製することにより、標記化合物6.0g(収率34%)を無色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.23 (3H, d, J=7.0), 1.46 (9H, s), 1.55-1.70 (4H, m), 1.85-1.90 (1H, m), 3.05-3.15 (1H, m), 3.90-4.05 (4H, m), 4.47 (1H, m).

## 参考例83

## 1-t-ブトキシカルポニル-2-メチル-4-ピペリドン·

参考例82で得られた1-t-プトキシカルボニル-2-メチル-4-ピペリドンエチレン ケタール(6.00g)をアセトン(150ml)に溶解し、氷冷下、<math>p-トルエンスルホン酸 1水和物(4.40g)を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を

酢酸エチルで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、 標記化合物2.40g(収率48%)を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.18 (3H, d, J=7.0), 1.49 (9H, s), 2.20-2.30 (1H, m), 2.30-2.40 (1H, m), 2.45-2.55 (1H, m), 2.65-2.70 (1H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 3.90-4.05 (1H, m), 4.20-4.30 (1H, m).

#### 参考例84

## 1-t-ブトキシカルポニル-4-ヒドロキシ-2-メチルピペリジン

窒素雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム (1.30g)をテトラヒドロフラン (50ml)に懸濁し、氷冷下、参考例83で得られた1-t-プトキシカルボニル-2-メチル-4-ピペリドン (2.40g)を滴下した後、室温で1時間撹拌した。反応液に硫酸ナトリウム・10水和物を加え、さらに室温で1時間撹拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=<math>1/1)で精製することにより、標記化合物の低極性化合物 0.95g (収率39%)及び高極性化合物 1.02g (収率42%)をそれぞれ黄色油状物質として得た。

高極性化合物の <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.14 (3H, d, J=7.0), 1.30-1.40 (1H, m), 1.45-1.55 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.80-1.85 (1H, m), 1.90-1.95 (1H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.00-4.10 (1H, m), 4.45-4.55 (1H, m). 低極性化合物の <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.33 (3H, d, J=7.0), 1.46 (9H, s), 1.60-1.75 (3H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.80-3.85 (1H, m), 4.15-4.20 (1H, m), 4.25-4.35 (1H, m).

#### 参考例85

<u>4-(1-t-プトキシカルボニル-2-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3</u> -クロロニトロペンゼン

参考例84で得られた1-t-プトキシカルポニル-4-ヒドロキシ-2-メチル

ピペリジンの高極性化合物 (1.02g)、2-クロロー4-ニトロフェノール (0.83g) 及びトリフェニルホスフィン (1.62g) をジクロロメタン (60ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.97ml) を滴下した後、室温で8時間撹拌した。反応の進行が遅いため、トリフェニルホスフィン (1.62g) 及びアゾジカルボン酸ジエチル (0.97ml) を加え、さらに室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製することにより、標記化合物1.15g (収率76%)を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.35 (3H, d, J=7.0), 1.48 (9H, s), 1.75-1.85 (1H, m), 1.95-2:05 (3H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.35-4.45 (1H, m), 4.87 (1H, m), 6.97 (1H, d, J=9.0), 8.15 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.32 (1H, d, J=2.5).

## 参考例86

3-クロロー4-(1, 2-ジメチルピペリジン-4-イルオキシ) ニトロベンゼン 参考例85で得られた4-(1-t-ブトキシカルポニル-2-メチルピペリジン-4-イルオキシ) -3-クロロニトロベンゼン(1.15g) を90%ギ酸(3.10g) に懸濁し、37%ホルマリン(2.50g) を加え、100℃で2時間撹拌した。 反応液を室温まで冷却し、炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=9/1) で精製することにより、標記化合物0.80g(収率90%)を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.18 (3H, d, J=6.0), 1.64 (1H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 2.05-2.25 (4H, m), 2.32 (3H, s), 3.00 (1H, m), 4.39 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=9.0), 8.12 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.30 (1H, d, J=2.5).

#### 参考例87

## 3-クロロー4-(1, 2-ジメチルピペリジン-4-イルオキシ) アニリン

参考例86で得られた3-クロロ-4-(1, 2-ジメチルピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン(800mg)を酢酸(20ml)に溶解し、室温ですず粉末(1700mg)を加え、同温で4時間撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸カリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物690mg(収率96%)を赤褐色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.13 (3H, d, J=6.0), 1.52 (1H, m), 1.75-1.85 (1H, m), 1.90-2.15 (4H, m), 2.27 (3H, s), 2.93 (1H, m), 3.95 (1H, m), 6.50 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.72 (1H, d, J=3.0), 6.83 (1H, d, J=8.5).

## 参考例88

# N-[3-D - 4-(1, 2-ジメチルピペリジン-4- (1, 2-ジメチルピペリジン-4- (1, 2)))))))))))))))))))))))

参考例87で得られた3-クロロ-4-(1, 2-ジメチルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン(690mg)をジクロロメタン(20ml)に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル(0.40ml)及びピリジン(0.25ml)を滴下した後、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=9/1~3/1)で精製することにより、標記化合物800mg(収率73%)を黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.18 (3H, t, J=7.0), 1.26 (3H, m), 1.55-1.70 (1H, m), 1.75-1.90 (1H, m), 2.15-2.30 (2H, m), 2.55-2.75 (3H, m), 2.80-3.30 (3H, m), 4.11 (2H, q, J=7.0), 4.20 (2H, s), 4.45-4.55 (1H, m), 7.17 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.29 (1H, d, J=2.5).

## 参考例89

N-[3-0-4-(1,2-3)] N-[3-(3-2)] N-[3-(3-2)]

## エチル

参考例2で得られた3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール (320mg)、参考例88で得られたN-[3-クロロ-4-(1, 2-ジメチル ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル (800mg)及びトリフェニルホスフィン (680mg)をジクロロメタン (20ml)に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.40ml)を滴下した後、室温で4時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/酢酸エチル=4/1~ジクロロメタン/メタノール=9/1)で精製することにより、標記化合物1100mg(収率定量的)を黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.14 (3H, d, J=6.0), 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.50-1.65 (1H, m), 1.75-1.90 (1H, m), 1.95-2.20 (4H, m), 2.29 (3H, s), 2.95 (1H, m), 3.98 (2H, s), 4.21 (1H, m), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.94 (1H, m), 7.31 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.45-7.50 (1H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 7.65-7.70 (1H, m).

#### 参考例90

## インドリジンー7-オール

窒素雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム (2.30g)をテトラヒドロフラン (50ml)に懸濁し、氷冷下、ヘテロサイクルズ,第43巻,第1391頁(1996年)[Heterocycles,43,1391(1996)]に記載の方法に従い4,4ージエトキシブチルアミン及びジエチル 1,3ーアセトンジカルボキシレートより合成されたインドリジンー7ーオン (2.80g)を滴下した後、同温で1時間撹拌した。反応液に硫酸ナトリウム・10水和物を加え、さらに室温で1時間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=4/1)で精製することにより、標記化合物1.70g(収率59%)を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.24 (1H, m), 1.40-1.50 (1H, m), 1.55-1.80

273

(2H, m), 1.80-2.00 (4H, m), 2.00-2.15 (3H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 3.65 (1H, m).

#### 参考例91

## 3-クロロー4-メトキシメトキシアニリン

2-クロロー4-ニトロフェノール(5.2g)をN, N-ジメチルホルムアムド(50ml)に溶解し、氷冷下、メトキシメトキシクロリド(2.7ml)及びトリエチルアミン(5.0ml)を滴下した後、室温で1時間撹拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、3-クロロー4-メトキシメトキシニトロペンゼン(8.1g)を黄色油状物質として得た。

次いで、これをアセトン(100ml)及び水(100ml)の混合溶媒に溶解し、室温で、亜鉛粉末(9.8g)及び塩化アンモニウム(8.0g)を加えた後、60℃で40分間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物5.4g(収率96%)を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 3.53 (3H, s), 5.11 (2H, s), 6.52 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.73 (1H, d, J=3.0), 6.98 (1H, d, J=8.5).

## 参考例92

## N- (3-クロロ-4-メトキシメトキシフェニル) スルファモイル酢酸エチル

参考例91で得られた3-クロロー4-メトキシメトキシアニリン(5.4g)をジクロロメタン(50ml)に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル(4.7ml)及びピリジン(2.9ml)を滴下した後、室温で30分間撹拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=19/1)で精製することにより、標記化合物8.0g(収率82%)を赤褐色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 3.52 (3H, s), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 5.24 (2H, s), 7.15-7.25 (2H, m), 7.41 (1H, m).

#### 参考例93

N-[3-DDD-4-X++シメトキシフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例2で得られた3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペン- 1 - オール (1.6 g)、参考例92で得られたN- (3 - クロロ- 4 - メトキシメトキシフェニル) スルファモイル酢酸エチル (3.4 g) 及びトリフェニルホスフィン (3.2 g) をジクロロメタン (50 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルポン酸ジエチル (1.9 ml) を滴下した後、室温で40分間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/酢酸エチル= 19/1) で精製することにより、標記化合物3.9 g (収率81%) を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 3.51 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 5.25 (2H, s), 6.22 (1H, dt, J=15.5, 6.5), 6.42 (1H, d, J=15.5), 7.20 (1H, m), 7.34 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.50-7.60 (4H, m).

## 参考例94

N-[3-DDD-4-EFDキシフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例93で得られたN-[3-クロロ-4-メトキシメトキシフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル(3.9g)を酢酸エチル(50ml)及びジオキサン(50ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、4N塩化水素ジオキサン溶液(25ml)を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物3.6g(収率定量的)を黄色油状物質として得

た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.40 (1H, d, J=16.0), 7.03 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.50-7.60 (4H, m).

#### 参考例95

## N-[3-DDD-4-(インドリジン-7-イルオキシ) フェニル] -N-[3-(3-シアノフェニル) -2-(E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例94で得られたN-[3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル(2.0g)、参考例90で得られたインドリジン-7-オール(1.7g)及びトリフェニルホスフィン(3.2g)をジクロロメタン(60ml)に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル(1.9ml)を滴下した後、室温で6時間撹拌した。反応の進行が遅いため、トリフェニルホスフィン(3.2g)及びアゾジカルボン酸ジエチル(1.9ml)を加えた後、さらに同温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/メタノール=2/1)で精製することにより、標記化合物0.6gを橙色油状物質の不純物混入物として得た。

## 参考例96

## N- (4-メトキシメトキシフェニル) スルファモイル酢酸エチル

4-メトキシメトキシアニリン(20.9g)をジクロロメタン(400ml)に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル(18.0ml)及びピリジン(33ml)を滴下し、室温で一晩撹拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=3/2)で精製することにより、標記化合物28.0g(収率67%)を褐色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 3.48 (3H, s), 3.90 (2H, s),

WO 02/081448 PCT/JP02/03355 276

4.29 (2H, q, J=7.0), 5.16 (2H, s), 7.03 (2H, d, J=9.0), 7.28 (2H, d, J=9.0).

## 参考例97

 $N - [3 - (3 - \nu T)] - 2 - (E) - T - T - V - (4 - \nu T)$ シメトキシフェニル) スルファモイル酢酸エチル

参考例2で得られた3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オー  $\nu$  (0.53g)、参考例96で得られたN-(4-メトキシメトキシフェニル)スル ファモイル酢酸エチル(1.00g)及びトリフェニルホスフィン(1.12g)をジ クロロメタン(30m1)に溶解し、氷冷下、アゾジカルポン酸ジエチル(0.66m 1)を滴下した後、室温で3.5時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシ リカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=3/2)で精 製することにより、標記化合物1.38g(収率94%)を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.37 (3H, t, J=7.0), 3.48 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.32 (2H, q, J=7.0), 4.49 (2H, d, J=6.0), 5.18 (2H, s), 6.25 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.42 (1H, d, J=16.0), 7.06 (2H, d, J=9.0), 7.40 (1H, t, J=7.0), 7.41 (2H, d, J=9.0), 7.52 (1H, d, J=7.0), 7.54 (1H, d, J=7.0), 7.56 (1H, s).

## 参考例98

キシフェニル)スルファモイル酢酸エチル

参考例97で得られたN-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル] -N-(4-メトキシメトキシフェニル)スルファモイル酢酸エチル(10.7g)を 酢酸エチル(120ml)に溶解し、氷冷下、4N 塩化水素酢酸エチル溶液(80m 1)を加えた後、室温で4時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈し た後、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減 圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキ サン/酢酸エチル=1/1)で精製することにより、標記化合物9.1g(収率95%) を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 3.98 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.0), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.39 (1H, d, J=16.0), 6.84 (2H, d, J=9.0), 7.34 (2H, d, J=9.0), 7.39 (1H, t, J=7.5), 7.50 (2H, m), 7.54 (1H, s).

## 参考例99

N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(1- メチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例98で得られたN-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-(4-ヒドロキシフェニル)スルファモイル酢酸エチル(700mg)、4-ヒドロキシー1-メチルピペリジン(410mg)及びトリフェニルホスフィン(920mg)をジクロロメタン(20ml)に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル(0.55ml)を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応の進行が遅いため、4-ヒドロキシー1-メチルピペリジン(410mg)、トリフェニルホスフィン(920mg)及びアゾジカルボン酸ジエチル(0.55ml)を加えた後、さらに同温で4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/メタノール=2/1~1/1)で精製することにより、標記化合物690mg(収率79%)を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.70-1.90 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.65-2.75 (2H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.25-4.35 (1H, m), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.40 (1H, d, J=16.0), 6.90 (2H, d, J=9.0), 7.35-7.45 (1H, m), 7.38 (2H, d, J=9.0), 7.45-7.55 (3H, m).

## 参考例100

4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルニトロペンゼン

1-t-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン (1.45g)、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー, 第63巻, 第4199頁 (1998年) [J. Org.

Chem., 63, 4199 (1998)]に記載の方法に従い3ートリフルオロメチルニトロベンゼンより合成された2ートリフルオロメチルー4ーニトロフェノール(1.38g)及びトリフェニルホスフィン(2.27g)をジクロロメタン(65ml)に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル(1.4ml)を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン)で精製することにより、標記化合物2.28g(収率88%)を淡黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.49 (9H, s), 1.88-1.99 (4H, m), 3.51 (2H, m), 3.64 (2H, m), 4.83 (1H, m), 7.09 (1H, d, J=9.0), 8.41 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.53 (1H, d, J=3.0).

## 参考例101

<u>4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルニトロペ</u>ンゼン

参考例100で得られた4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルニトロベンゼン(2.45g)を90%ギ酸(8.80g)に懸濁し、37%ホルマリン(5.50g)を加え、100℃で6時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=10/1)で精製することにより、標記化合物1.82g(収率95%)を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.94-2.02 (2H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.40-2.53 (2H, m), 2.53-2.65 (2H, m), 4.68 (1H, m), 7.07 (1H, d, J=9.0), 8.39 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.51 (1H, d, J=3.0).

## 参考例102

4- (1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルアニリン

参考例101で得られた4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルニトロペンゼン(1.82g)をエタノール(30ml)に溶解し、パラジウム-炭素触媒(0.18g)を加えた後、水素雰囲気下、室温で4.5時間撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=10/1~1/1)で精製することにより、標記化合物1.55g(収率95%)を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.85-2.00 (4H, m), 2.29 (3H, s), 2.25-2.40 (2H, m), 2.55-2.70 (2H, m), 4.31 (1H, m), 6.78 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.83 (1H, d, J=8.5), 6.91 (1H, d, J=3.0).

#### 参考例103

N- [4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例102で得られた4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルアニリン(1.55g)をジクロロメタン(30ml)に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル(0.76ml)及びピリジン(0.91ml)を滴下した後、室温で1時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した後、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=10/1~5/1)で精製することにより、標記化合物2.39g(収率定量的)を淡褐色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.34 (3H, t, J=7.0), 2.00-2.15 (2H, m), 2.35-2.50 (2H, m), 2.62 (3H, s), 2.80-3.15 (4H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.72 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=9.0), 7.55 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.62 (1H, d, J=2.5).

## 参考例104

 $N - [3 - (3 - \nu r) / 2 + (E) - \nu r - (E) - \nu r - (A - V) - (A -$ 

<u>メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルフェニル]スルファモ</u> イル酢酸エチル

参考例2で得られた3~(3-シアノフェニル) -2~(E) -プロペン-1-オール (500mg)、参考例103で得られたN~[4~(1-メチルピペリジン-4~イルオキシ) -3~トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル (1333mg) 及びトリフェニルホスフィン (990mg) をジクロロメタン (30ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.58ml) を滴下した後、室温で4時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=15/1) で精製することにより、標記化合物755mg (収率43%) を淡黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.90-2.10 (4H, m), 2.33 (3H, m), 2.40-2.50 (2H, m), 2.55-2.65 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.53 (1H, m), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.98 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, t, J=7.5), 7.50-7.60 (4H, m), 7.71 (1H, d, J=2.5).

## 参考例105

## <u>4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン</u>

1-t-ブトキシカルボニルー4-ヒドロキシピペリジン(50.1g)をN,N-ジメチルアセトアミド(550ml)に溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム(10.5g)を加え、同温で30分間撹拌した後、4-フルオロニトロベンゼン(42.2g)のN,N-ジメチルアセトアミド(100ml)溶液を滴下し、さらに室温で一晩撹拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=13/7)で精製することにより、標記化合物75.1g(収率93%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.43 (9H, s), 1.76 (2H, m), 1.91 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.65 (2H, m), 4.56 (1H, m), 6.91 (2H, d, J=9.0), 8.15 (2H, d, J=9.0).

#### 参考例106

## 4-(1-t-プトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン

参考例105で得られた4-(1-t-ブトキシカルポニルピペリジン-4-イルオキシ)ニトロペンゼン(11.9g)をメタノール(100ml)に溶解し、パラジウム-炭素触媒(1.9g)を加えた後、水素雰囲気下、室温で4時間撹拌した。反応液を3過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製することにより、標記化合物10.7g(収率99%)を淡赤色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.46 (9H, s), 1.71 (2H, m), 1.87 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.71 (2H, m), 4.26 (1H, m), 6.63 (2H, d, J=8.5), 6.76 (2H, d, J=8.5).

## 参考例107

# N-[4-(1-t-プトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例106で得られた4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン(4.39g)をジクロロメタン(30ml)に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル(2.4ml)及びピリジン(2.4ml)を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=3/2)で精製することにより、標記化合物4.96g(収率75%)を淡赤色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.75 (2H, m), 1.90 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.69 (2H, m), 3.89 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.44 (1H, m), 6.89 (2H, d, J=8.5), 7.27 (2H, d, J=8.5).

## 参考例108

N-[4-(1-t-プトキシカルポニルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル] スルファモイル酢酸 エチル

参考例2で得られた3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール(0.80g)、参考例107で得られたN-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル(2.21g)及びトリフェニルホスフィン(1.70g)をジクロロメタン(40ml)に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル(1.0ml)を滴下した後、同温で2時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/酢酸エチル=10/1)で精製することにより、標記化合物2.15g(収率74%)を無色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.75 (2H, m), 1.90 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.68 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.45 (1H, m), 4.47 (2H, d, J=6.0), 6.24 (1H, dt, J=15.5, 6.0), 6.40 (1H, d, J=15.5), 6.90 (2H, d, J=8.5), 7.39 (3H, m), 7.51 (2H, m), 7.55 (1H, s).

## 参考例109

## <u>4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-メチルニト</u> ロベンゼン

1-t-ブトキシカルボニルー4-ヒドロキシピペリジン(3.62g)、2-メチルー4-ニトロフェノール(2.55g)及びトリフェニルホスフィン(5.25g)をジクロロメタン(100ml)に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル(3.2ml)を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン)で精製することにより、標記化合物4.07gを淡黄色油状物質の不純物混入物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.48 (9H, s), 1.84 (2H, m), 1.95 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.49 (2H, m), 3.62 (2H, m), 4.66 (1H, m), 6.86 (1H, d, J=8.5), 8.07 (2H, m).

## 参考例110

4-(1-t-プトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-メチルアニ

## <u>リン</u>

参考例109で得られた4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-メチルニトロベンゼン(4.07g)をメタノール(40ml)に溶解し、パラジウムー炭素触媒(0.41g)を加えた後、水素雰囲気下、室温で4時間撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=3/2)で精製することにより、標記化合物2.73g(収率参考例109より2工程で53%)を淡赤色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.47 (9H, s), 1.74 (2H, m), 1.87 (2H, m), 2.17 (3H, s), 3.30 (2H, m), 3.68 (2H, m), 4.25 (1H, m), 6.47 (1H, dd, J=8.5, 2.5), 6.53 (1H, d, J=2.5), 6.68 (1H, d, J=8.5).

## 参考例111

N-[4-(1-t-プトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-メチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例110で得られた4-(1-t-プトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-メチルアニリン(1.63g)をジクロロメタン(30ml)に溶解し、 水冷下、クロロスルホニル酢酸エチル(0.86ml)及びピリジン(0.81ml) を滴下した後、室温で5時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲル カラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=3/2)で精製することにより、標記化合物1.84g(収率76%)を淡褐色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.78 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.22 (3H, s), 3.43 (2H, m), 3.62 (2H, m), 3.90 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.48 (1H, m), 6.79 (1H, d, J=8.0), 7.12 (2H, m).

#### 参考例112

N-[4-(1-t-プトキシカルポニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-メチ・ルフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例2で得られた3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール(0.64g)、参考例111で得られたN-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-メチルフェニル]スルファモイル酢酸エチル(1.84g)及びトリフェニルホスフィン(1.26g)をジクロロメタン(40ml)に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル(0.76ml)を滴下した後、同温で1時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/酢酸エチル=12/1)で精製することにより、標記化合物1.90g(収率79%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.78 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.21 (3H, s), 3.44 (2H, m), 3.60 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.5), 4.50 (1H, m), 6.24 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.80 (1H, d, J=8.0), 7.24 (2H, m), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.50 (1H, d, J=7.5), 7.52 (1H, d, J=8.0), 7.56 (1H, s).

#### 参考例113

## 5-二トロサリチル酸エチル

5-二トロサリチル酸(10.8g)をエタノール(100ml)に溶解し、室温で 濃硫酸(92.0g)加えた後、7.5時間加熱還流させた。反応液を室温まで冷却し、 水酸化ナトリウム水溶液を加え中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水 素ナトリウム水、0.5N塩酸及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マ グネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物10.7g(収 率85%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.47 (3H, t, J=7.0), 4.49 (2H, q, J=7.0), 7.09 (1H, d, J=9.0), 8.33 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.79 (1H, d, J=3.0).

## 参考例114

4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-エトキシカルボニルニトロペンゼン

1-t-ブトキシカルボニルー4-ヒドロキシピペリジン(10.2g)、参考例1 13で得られた5-ニトロサリチル酸エチル(10.7g)及びトリフェニルホスフィン(17.3g)をジクロロメタン(200ml)に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル(10.4ml)を滴下した後、室温で4時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=3/1)で精製し、得られた黄色固体にヘキサンを加えてろ取することにより、標記化合物12.3g(収率61%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.40 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.91 (4H, m), 3.58 (4H, m), 4.39 (2H, q, J=7.0), 4.79 (1H, m), 7.04 (1H, d, J=9.0), 8.32 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.69 (1H, d, J=3.0).

## 参考例115

<u>4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルボキシ</u>ニトロペンゼン

参考例114で得られた4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-エトキシカルボニルニトロベンゼン(1.0g)をエタノール(10ml)に溶解し、室温で、水酸化カリウム水溶液(0.2gを水0.5mlに溶解)を加えた後、2時間加熱還流させた。反応液を室温まで冷却し、1N塩酸を加え中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物0.9g(収率96%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.48 (9H, s), 1.85-1.95 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 4.87 (1H, m), 7.13 (1H, d, J=9.0), 8.39 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.93 (1H, d, J=3.0).

## 参考例116

<u>4-(1-t-プトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイ</u> ルニトロペンゼン 参考例115で得られた4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルボキシニトロベンゼン(0.9g)をジクロロメタン(20m1)に溶解し、氷冷下、クロロギ酸イソブチル(0.3m1)及びトリエチルアミン(0.4ml)を加え、同温で1時間撹拌した後、28%アンモニア水(0.2ml)を加え、さらに室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=19/1)で精製することにより、標記化合物0.9g(収率98%)を淡黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.48 (9H, s), 1.80-1.90 (2H, m), 2.05-2.20 (2H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.75-3.90 (2H, m), 4.81 (1H, m), 7.11 (1H, d, J=9.0), 8.33 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 9.09 (1H, d, J=3.0).

#### 参考例117

4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルアニリン

参考例116で得られた4-(1-t-プトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルニトロベンゼン(5.7g)をメタノール(80ml)に溶解し、パラジウム-炭素触媒(0.6g)を加え、水素雰囲気下、室温で2.5時間撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=19/1)で精製することにより、標記化合物4.8g(収率91%)を淡黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.47 (9H, s), 1.65-1.80 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 3.19 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 4.44 (1H, m), 6.78 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 6.84 (1H, d, J=9.0), 7.50 (1H, d, J=3.0).

#### 参考例118

 $N - [4 - (1 - t - \overline{J}) + \overline{L} +$ 

参考例117で得られた4- (1- t - ブトキシカルボニルピペリジン- 4 - イルオ

キシ)-3-カルバモイルアニリン(4.8g)をジクロロメタン(80ml)に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル(2.5ml)及びピリジン(2.3ml)を滴下した後、室温で6時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=19/1)で精製し、得られた橙色固体にエーテルを加えてろ取することにより、標記化合物3.7g(収率53%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.32 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.70-1.85 (2H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 3.94 (2H, s), 4.28 (2H, q, J=7.0), 4.65 (1H, m), 7.02 (1H, d, J=9.0), 7.59 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.12 (1H, d, J=3.0).

### 参考例119

N-[4-(1-t-プトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カル バモイルフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例2で得られた3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール(0.7g)、参考例118で得られたN-[4-(1-t-プトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルフェニル]スルファモイル酢酸エチル(2.0g)及びトリフェニルホスフィン(1.5g)をジクロロメタン(30ml)に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル(0.9ml)を滴下した後、室温で8時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/2)で精製することにより、標記化合物2.5g(収率94%)を黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.75-1.85 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.53 (2H, d, J=7.0), 4.66 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 7.0), 6.42 (1H, d, J=16.0), 7.01 (1H, m), 7.39 (1H, m), 7.45-7.60 (2H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 8.32 (1H, m).

### 参考例120

4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルアニリン

参考例100で得られた4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルニトロベンゼン(2.28g)をメタノール(50ml)に溶解し、パラジウムー炭素触媒(0.20g)を加えた後、水素雰囲気下、室温で5時間撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=3/2)で精製することにより、標記化合物1.69g(収率80%)を淡赤色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.47 (9H, s), 1.76-1.88 (4H, m), 3.43 (2H, m), 3.59 (2H, m), 4.46 (1H, m), 6.78 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 6.83 (1H, d, J=9.0), 6.91 (1H, d, J=3.0).

#### 参考例121

N-[4-(1-t-プトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例120で得られた4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルアニリン(1.69g)をジクロロメタン(20ml)に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル(0.76ml)及びピリジン(0.49ml)を滴下した後、室温で3時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=3/2)で精製することにより、標記化合物1.74g(収率73%)を淡赤色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.48 (9H, s), 1.83-1.94 (4H, m), 3.48-3.60 (4H, m), 3.91 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.65 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=9.0), 7.52 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.56 (1H, d, J=2.5).

参考例122

N-[4-(1-t-プトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリ フルオロメチルフェニル] -N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例2で得られた3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール(0.57g)、参考例121で得られたN-[4-(1-t-プトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルフェニル]スルファモイル酢酸エチル(1.74g)及びトリフェニルホスフィン(1.07g)をジクロロメタン(27ml)に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル(0.65ml)を滴下した後、室温で3時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/酢酸エチル=12/1)で精製することにより、標記化合物2.06g(収率93%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.82-1.92 (4H, m), 3.46-3.62 (4H, m), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.48 (2H, d, J=6.5), 4.66 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.98 (1H, d, J=7.5), 7.41 (1H, dd, J=8.0, 7.5), 7.52 (2H, m), 7.57 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J=9.0, 2.0), 7.72 (1H, d, J=2.0).

### 参考例123

## 3-クロロー4-(トロパン-3-イルオキシ)ニトロペンゼン

3-トロパノール(6.7g)、2-クロロ-4-二トロフェノール(8.2g)及びトリフェニルホスフィン(16.1g)をジクロロメタン(200ml)及びテトラヒドロフラン(50ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル(9.7ml)を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=19/1)で精製することにより、標記化合物8.5g(収率60%)を淡黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.65-1.75 (2H, m), 2.00-2.10 (4H, m), 2.15-

2.25 (2H, m), 2.46 (3H, s), 3.35-3.45 (2H, m), 4.68 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=9.0), 8.11 (1H, dd, J=3.0, 9.0), 8.28 (1H, d, J=3.0).

#### 参考例124

# 3-クロロー4-(トロパン-3-イルオキシ)アニリン

参考例123で得られた3-クロロ-4-(トロパン-3-イルオキシ) ニトロベンゼン(8.5g)を酢酸(500ml)に溶解し、室温ですず粉末(17.0g)を加え、同温で一晩撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=3/1)で精製することにより、標記化合物2.5g(収率32%)を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.50-1.60 (2H, m), 1.85-1.95 (4H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.38 (3H, s), 3.20-3.30 (2H, m), 4.23 (1H, m), 6.49 (1H, dd, J=3.0, 8.5), 6.71 (1H, d, J=3.0) 6.81 (1H, d, J=8.5).

#### 参考例125

N-[3-クロロ-4-(トロパン-3-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢 酸エチル

参考例124で得られた3-クロロ-4-(トロパン-3-イルオキシ)アニリン(2.5g)をジクロロメタン(50ml)に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル(1.5ml)及びピリジン(0.9ml)を滴下した後、室温で3.5時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=4/1)で精製することにより、標記化合物3.5g(収率89%)を淡茶色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.32 (3H, t, J=7.0), 1.95-2.05 (2H, m), 2.20-2.25 (2H, m), 2.30-2.75 (4H, m), 2.84 (3H, s), 3.89 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.28 (2H, q, J=7.0), 4.49 (1H, m), 6.95 (1H, d, J=8.5), 7.25 (1H, dd, J=2.5, 8.5),

7.45 (1H, d, J=2.5).

#### 参考例126

参考例2で得られた3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペン- 1 - オール (1. 4g)、参考例125で得られたN- [3 - クロロ- 4 - (トロパン- 3 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル (3. 5g) 及びトリフェニルホスフィン (2. 9g) をジクロロメタン (50 m 1) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (1. 8 m 1) を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=19/1~9/1)で精製することにより、標記化合物1.3g(収率27%)を黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.55-1.65 (2H, m), 1.90-2.00 (4H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.37 (3H, s), 3.27 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.5), 4.50 (1H, m), 6.21 (1H, dt, J=6.5, 16.0), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.94 (1H, m), 7.29 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.50-7.60 (4H, m).

## 参考例130

ブチルメチルエーテルで5回抽出した後、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減 圧下溶媒を留去することにより、中間体化合物(3.47g)を白色固体として得た。

次いで、得られた中間体化合物(1. 15g)及びトリエチルアミン(0. 92ml)をジクロロメタン(10ml)に溶解し、氷冷下、クロロ炭酸エチル(0. 63ml)を加えた後、室温で15分間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣に酢酸エチルを加え不溶物をろ去した。ろ液を減圧下濃縮した後、残渣をテトラヒドロフラン(10ml)に溶解し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム水溶液(0. 45gを水5mlに溶解)を加えた後、室温で18時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、すプチルメチルエーテルで3回抽出し、抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=3/2)で精製することにより、標記化合物0. 33g(収率31%)を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 4.32 (2H, dd, J=12.5, 5.5), 5.82 (1H, d, J=37.5), 7.45 (1H, t, J=8.0), 7.53 (1H, d, J=8.0), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.81 (1H, s).

## 参考例131

N-[4-(1-t-プトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -N-[3-(3-シアノフェニル)-2-フルオロ-2-(Z)-プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例130で得られた3-(3-シアノフェニル)-2-フルオロ-2-(Z)-プロペン-1-オール(0.45g)、参考例107で得られたN-[4-(1-t-プトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル(1.12g)及びトリフェニルホスフィン(0.80g)をジクロロメタン(20m1)に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル(0.48m1)を滴下した後、同温で2時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/酢酸エチル=15/1)で精製することにより、標記化合物1.40g(収率92%)を無色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.74 (2H, m),

1.90 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.68 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.46 (1H, m), 4.54 (2H, d, J=15.0), 5.62 (1H, d, J=36.5), 6.92 (2H, d, J=9.5), 7.42 (3H, m), 7.51 (1H, d, J=7.0), 7.63 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, s).

#### 参考例132

N-[4-(1-t-プトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カル バモイルフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-フルオロ-2-(Z)-プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例130で得られた3-(3-シアノフェニル)-2-フルオロ-2-(Z)-プロペン-1-オール(0.80g)、参考例118で得られたN-[4-(1-t-プトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルフェニル]スルファモイル酢酸エチル(2.20g)及びトリフェニルホスフィン(1.50g)をジクロロメタン(50ml)に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル(0.86ml)を滴下した後、室温で2.5時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/4~1/2)で精製することにより、標記化合物3.40g(収量定量的)を淡黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.75-1.84 (2H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 3.23-3.30 (2H, m), 3.76-3.84 (2H, m), 4.01 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.57-4.70 (3H, m), 5.65 (1H, d, J=36.5), 7.03 (1H, d, J=9.0), 7.38-7.74 (5H, m), 8.35 (1H, d, J=3.0).

#### 参考例133

3-[3-[N-[4-(1-t-プトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルフェニル] アミノ] -1-(E) -プロペニル] ベンゾニトリル 参考例1で得られた3-シアノ桂皮アルデヒド(0.64g)、参考例117で得られた4-(1-t-プトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) -3-カルバモイルアニリン(1.36g) 及び粉末モレキュラーシープス5A(5.06g) をトル エン (30ml) に懸濁し、2.5時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、セライトを用いてろ過し、ろ液を減圧下濃縮することによりイミン体を得た。

次いで、得られたイミン体をエタノール(30ml)に懸濁し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(0.31g)及び塩化セリウム(0.32g)を加え、室温で一晩撹拌した後、水素化ホウ素ナトリウム(0.16g)を加え、さらに室温で30分間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後、抽出液を水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=7/3~0/10)で精製することにより、標記化合物1.77g(収率92%)を無色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.68-1.79 (2H, m), 1.98-2.17 (2H, m), 3.14-3.22 (2H, m), 3.78-3.88 (2H, m), 3.99 (2H, d, J=5.5), 4.45 (1H, m), 6.38 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.60 (1H, d, J=16.0), 6.75 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 6.89 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, t, J=8.0), 7.49-7.53 (2H, m), 7.58 (1H, d, J=8.0), 7.63 (1H, s).

#### 参考例134

N-[4-(1-t-7)++> DN-(3-D) - 4-(1) + (1-t-7) - 3-DN - (1-t-7) - (

参考例 133 で得られた  $3-[3-[N-[4-(1-t-プトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) -3-カルパモイルフェニル] アミノ] -1-(E) -プロペニル] ベンゾニトリル (0.85g) をジクロロメタン (15ml) に溶解し、氷冷下、メタンスルホニルクロリド (0.17ml) 及びピリジン (0.29ml) を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液にメタノール (3ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=<math>10/0\sim9/1$ )で精製することにより、標記化合物 1.01g (収量定量的)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.48 (9H, s), 1.74-1.85 (2H, m), 2.03-2.12 (2H, m), 2.96 (3H, s), 3.23-3.32 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 4.46 (2H, d, J = 6.5), 4.68 (1H, m), 6.24 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.48 (1H, d, J=16.0), 7.02 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, t, J=7.5), 7.49-7.57 (4H, m), 8.18 (1H, d, J=3.0).

#### 参考例135

N-[4-(1-t-7)++> DN-1 + N-1 + N-1

参考例133で得られた3-[3-[N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルフェニル] アミノ]-1-(E)-プロペニル] ベンゾニトリル(0.92g)をジクロロメタン(15m1)に溶解し、氷冷下、エタンスルホニルクロリド(0.22m1)及びピリジン(0.31m1)を滴下した後、室温で一晩撹拌した後、氷冷下、エタンスルホニルクロリド(0.04m1)及びピリジン(0.16m1)を滴下した後、室温でさらに5時間撹拌した。反応液にメタノール(3m1)を加えた後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=10/0~9/1)で精製することにより、標記化合物1.08g(90%)を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.42 (3H, t, J=7.5), 1.47 (9H, s), 1.72-1.82 (2H, m), 2.03-2.10 (2H, m), 3.08 (2H, q, J=7.5), 3.22-3.31 (2H, m), 3.74-3.83 (2H, m), 4.48 (2H, d, J = 6.5), 4.66 (1H, m), 6.24 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.44 (1H, d, J=16.0), 7.00 (1H, d, J=9.0), 7.39 (1H, t, J=7.5), 7.48-7.55 (4H, m), 8.16 (1H, d, J=3.0).

#### 試験例1

#### 抗ファクターXa 活性の測定

抗ファクターXa 活性の測定は、Hara らの方法 [トロンボシス・アンド・ヘモスタシス, 第71巻, 第314頁(1994年) [Thromb. Haemost., 71, 314 (1994)]] を

一部改変して行った。0.9 %塩化ナトリウム、0.4 mM の発色基質 S-2222(第一化学薬品)および被検化合物を含む 50 mM の Tris 塩酸緩衝液(pH 8.4)を混和し、0.25 unit/ml のヒトファクター X a (コスモバイオ)を添加することにより反応を開始した。コントロール群においては、被験化合物の代わりに蒸留水を緩衝液に加えた。反応溶液(総容量 0.1 ml)は、室温で 5 分間インキュペーションした。405 nm の吸光度を 96 ウェルマイクロプレートリーダー(モデル 550、バイオラッド)で持続的に測定し、5 分間の吸光度の増加をファクター X a 活性の指標として算出した。被験化合物の抗ファクター X a 活性を評価するために、被験化合物がファクター X a 活性を 50 %阻害する 濃度(IC<sub>50</sub>値)を求めた。

その結果、本発明の前記一般式(1)を有するベンズアミジン誘導体が、優れた活性 化血液凝固第X因子阻害作用を有することがわかった。 $IC_{50}$ が 15 nM 以下の化合物を、 表 2 に示す。尚、表中、化合物Aは、WO 98/31661 (EP 976722)に記載の、N - [4 - [1 - 7 + 1

【表2】

実施例化合物番号	ファクターXa 阻害活性
	[IC <sub>50</sub> (nM)]
実施例4	10
実施例 10	15
実施例 12	13
実施例 27	7.9
実施例 28	6.4
実施例 36	13
実施例 38	12
実施例 42	11
実施例 45	7.9
実施例 46	11
実施例 47	6.1
実施例 48	5.8
実施例 49	6.8
実施例 50	6.3

	297
実施例 51	6.9
実施例 52	7.8
実施例 53	6.8
実施例 54	7
実施例 56	10
実施例 60	14
実施例 65	12
実施例 66	8.3
実施例 67	15
実施例 68	15
実施例 72	9.8
実施例 77	12
実施例 78	11
実施例 79	15
実施例 80	11
実施例 83	13
実施例 86	15
実施例 87	13
実施例 89	11
化合物 A	130

## 試験例2

## 抗トリプシン活性の測定

抗トリプシン活性の測定は、Taniuchi らの方法 [トロンボシス・アンド・ヘモスタシス,第79巻,第543頁(1998年)[Thromb. Haemost.,79,543 (1998)]] を一部改変して行った。0.9%塩化ナトリウムを含む 50 mM Tris 塩酸緩衝液 85  $\mu$ 1 (pH 8.4)、 $5\mu$ 1 の発色基質 S-2222 (終濃度 0.4 mM、第一化学薬品)、および被検化合物  $5\mu$ 1 を混和し、 $5\mu$ 1 のウシ・トリプシン(終濃度 0.25  $\mu$ g-protein/ml、シグマ)を添加することにより反応を開始した。コントロール群においては、被検化合物の代わりに蒸留水を緩衝液に添加した。反応溶液(総容量 0.1 ml)は室温でインキュペーションした。405 nm の吸光度を 96 ウェルマイクロプレートリーダー(モデル 550、バイオラッド)にて連続測定して、5 分間の吸光度の増加をトリプシン活性の指標として算出した。被検化合物の抗トリプシン活性を評価するために、被検化合物がトリプシン活

性を 50 %抑制するに要する濃度 ( $IC_{50}$ 値) を求めた。結果を表 3 に示す。

【表3】

実施例化合物番号	抗トリプシン活性
	[IC <sub>50</sub> (nM)]
実施例 27	540
実施例 28	650
実施例 42	7300
実施例 47	790
実施例 48	1200
実施例 49	860
実施例 50	1200
実施例 53	2100
実施例 54	2200
実施例 60	3100
実施例 65	2300
実施例 66	5600
実施例 72	4400
実施例 77	3700
実施例 78	5300
実施例 87	3500
実施例 89	2000

### 製剤例1

# <u>ハードカプセル剤</u>

50 mg の粉末状の実施例 27 の化合物、128.7 mg のラクトース、70 mg のセルロース及び 1.3 mg のステアリン酸マグネシウムを混合し、60 メッシュのふるいを通した後、この粉末を 250 mg の 3 号ゼラチンカプセルに入れ、カプセル剤とする。

## 製剤例2

## 錠剤

50 mg の粉末状の実施例 27 の化合物、124 mg のラクトース、25 mg のセルロース 及び 1 mg のステアリン酸マグネシウムを混合し、打錠機により打錠して、1 錠 200 mg

の錠剤とする。この錠剤は必要に応じて糖衣を施すことができる。

#### 製剤例3

#### 注射剤

1.5 重量%の実施例 27 の化合物を、10 容量%のプロピレングリコール中で攪拌し、 次いで、注射用水で一定容量に調整した後、滅菌して注射剤とする。

# [産業上の利用可能性]

本発明の前記一般式(1)を有する化合物、その薬理上許容される塩又はそのプロドラッグは、優れた活性化血液凝固第X因子阻害作用を有し、毒性も弱いため、医薬 [特に、血液凝固性疾患(例えば、脳梗塞、心筋梗塞又は末梢循環障害等の血栓性疾患)の予防薬又は治療薬(特に治療薬)]として有用である。

本発明の一般式(1)を有する化合物又はその薬理上許容される塩類を、上記疾患の 治療薬又は予防薬として使用する場合には、それ自体あるいは適宜の薬理学的に許容さ れる、賦形剤、希釈剤等と混合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ 剤等による経口的又は注射剤若しくは坐剤等による非経口的に投与することができる。

これらの製剤は、賦形剤(例えば、乳糖、白糖、葡萄糖、マンニトール、ソルビトールのような糖誘導体;トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、α澱粉、デキストリンのような澱粉誘導体;結晶セルロースのようなセルロース誘導体;アラビアゴム;デキストラン;プルランのような有機系賦形剤;及び、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、珪酸カルシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体;燐酸水素カルシウムのような燐酸塩;炭酸カルシウムのような炭酸塩;硫酸カルシウムのような硫酸塩等の無機系賦形剤を挙げることができる。)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩;タルク;コロイドシリカ;ビーズワックス、ゲイ蝋のようなワックス類;硼酸;アジピン酸;硫酸ナトリウムのような硫酸塩;グリコール;フマル酸;安息香酸ナトリウ

WO 02/081448

ム; DLロイシン; ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウ リル硫酸塩;無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類;及び、上記澱粉誘導体を挙げるこ とができる。)、結合剤(例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピル メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、及び、前記賦形剤と同様の 化合物を挙げることができる。)、崩壊剤(例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロ ース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架 橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体;カルボキシメチ ルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのよう な化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げることができる。)、乳化剤(例えば、 ベントナイト、ビーガムのようなコロイド性粘土:水酸化マグネシウム、水酸化アルミ ニウムのような金属水酸化物;ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸カルシウムのよ うな陰イオン界面活性剤;塩化ベンザルコニウムのような陽イオン界面活性剤;及び、 ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、 ショ糖脂肪酸エステルのような非イオン界面活性剤を挙げることができる。)、安定剤 (メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類:クロロ ブタノール、ペンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類; 塩化ペンザルコニウム;フェノール、クレゾールのようなフェノール類;チメロサール; デヒドロ酢酸;及び、ソルビン酸を挙げることができる。)、矯味矯臭剤(例えば、通常 使用される、甘味料、酸味料、香料等を挙げることができる。)、希釈剤等の添加剤を用 いて周知の方法で製造される。

その使用量は症状、年齢等により異なるが、経口投与の場合には、1回当り下限 1 mg (好適には、10 mg)、上限 1000 mg (好適には、500 mg) を、静脈内投与の場合には、1回当り下限 0.5 mg (好適には、5 mg)、上限 500 mg (好適には、250 mg) を成人に対して、1日当り1乃至6回症状に応じて投与することが望ましい。

301

#### 請求の範囲

### 1. 一般式

$$H_2N$$
 $NH$ 
 $R^2$ 
 $R^3$ 
 $R^4$ 
 $R^6$ 
 $R^5$ 
 $R^6$ 
 $R^7$ 
 $R^8$ 

[式中、

 $R^1$ は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基又は水酸基を示し、 $R^2$ は、水素原子又はハロゲン原子を示し、

R³は、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個の水酸基置換アルキル基、炭素数2乃至7個のカルボキシアルキル基、炭素数3乃至13個のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素数1乃至6個のアルキルスルホニル基、炭素数3乃至13個のアルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、炭素数2乃至7個のカルボキシアルキルスルホニル基又は炭素数3乃至8個のカルボキシアルキルカルボニル基を示し、

R<sup>4</sup>及び R<sup>5</sup>は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基、炭素数 1 乃至 6 個のハロゲン置換アルキル基、炭素数 1 乃至 6 個のアルコキシ基、カルボキシル基、炭素数 2 乃至 7 個のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、炭素数 2 乃至 7 個のモノアルキルカルバモイル基又は炭素数 3 乃至 1 3 個のジアルキルカルバモイル基を示し、

R<sup>6</sup>は、水素原子、炭素数1万至6個のアルキル基、炭素数3万至8個の環状アルキル基、炭素数7万至16個のアラルキル基、ヘテロ環で置換された炭素数1万至6個のアルキル基、炭素数2万至7個のカルボキシアルキル基、炭素数3万至13個のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素数2万至7個の脂肪族アシル基、炭素数7万至11個の芳香族アシル基、カルバモイル基、炭素数1万至6個のアルキルスルホニル基、炭素数6万至10個のアリール基、ヘテロ環、ホルムイミドイル基、炭素数3万至7個の1ーイミノアルキル基、炭素数2万至7個のNーアルキルホルムイミドイル基又は炭素数7

乃至11個のイミノアリールメチル基を示し、

R<sup>7</sup> 及び R<sup>8</sup>は、水素原子又は炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基を示し、

あるいは、 $R^6$  と  $R^7$  が一緒になって、又は、 $R^7$  と  $R^8$  が一緒になって、炭素数 2 乃至 5 個のアルキレン基を示し、

n は、0、1 又は2 を示す。] で表される化合物、その薬理上許容し得る塩及びそのプロドラッグ。

- 2. R<sup>1</sup>が、水素原子又は水酸基である、請求の範囲第1項に記載の化合物又はその 薬理上許容し得る塩。
- 3. R<sup>2</sup>が、水素原子である、請求の範囲第1項又は第2項に記載の化合物又はその 薬理上許容し得る塩。
- 4. R³が、炭素数3乃至13個のアルコキシカルボニルアルキルスルホニル基又は 炭素数2乃至7個のカルボキシアルキルスルホニル基である、請求の範囲第1項乃至第 3項に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩。
- 5. R<sup>3</sup>が、エトキシカルボニルメタンスルホニル基又はカルボキシメタンスルホニル基である、請求の範囲第1項乃至第3項に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩。
- 6. R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> が、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基、炭素数 1 乃至 6 個のハロゲン置換アルキル基又はカルバモイル基である、 請求の範囲第 1 項乃至第 5 項に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩。
- 7. R<sup>4</sup>及び R<sup>5</sup>が、同一又は異なって、水素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基又はカルバモイル基である、請求の範囲第1項乃至第5項に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩。

- 8. R<sup>6</sup>が、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数3乃至8個の環状アルキル基、 炭素数7乃至16個のアラルキル基、ヘテロ環で置換された炭素数1乃至6個のアルキ ル基、炭素数6乃至10個のアリール基、ヘテロ環、ホルムイミドイル基、炭素数3乃 至7個の1-イミノアルキル基、炭素数7乃至11個のイミノアリールメチル基又は炭 素数2乃至7個のN-アルキルホルムイミドイル基である、請求の範囲第1項乃至第7 に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩。
- 9. R<sup>6</sup>が、メチル、エチル又はイソプロピル基、シクロペンチル基、ベンジル又はフェネチル基、2ーピリジルメチル、3ーピリジルメチル、4ーピリジルメチル、2ー(2ーピリジル)エチル、2ー(3ーピリジル)エチル又は2ー(4ーピリジル)エチル基、フェニル基、4,5ージヒドロー3Hーピロールー2ーイル、2,3,4,5ーテトラヒドロピリジンー6ーイル、4,5ージヒドロオキサゾールー2ーイル、5,6ージヒドロー2Hー[1,4]チアジンー3ーイル又は4ーピリジル基、ホルムイミドイル基、1ーイミノプロピル基、イミノフェニルメチル基又はNーエチルホルムイミドイル基である、請求の範囲第1項乃至第7項に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩。
- 10. R<sup>7</sup>及び R<sup>8</sup>が、水素原子又は炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基である、請求の範囲 第1項乃至第 9 項に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩。
- 11. R<sup>6</sup>と R<sup>7</sup>が一緒になって、又は、R<sup>7</sup>と R<sup>8</sup>が一緒になって、炭素数 2 乃至 5 個の アルキレン基である、請求の範囲第 1 項乃至第 9 項に記載の化合物又はその薬理上許容 し得る塩。
- 12. R<sup>6</sup>と R<sup>7</sup>が一緒になって、又は、R<sup>7</sup>と R<sup>8</sup>が一緒になって、エチレン又はトリメチレン基である、請求の範囲第1項乃至第9項に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩。

WO 02/081448 PCT/JP02/03355

13. nが、1である、請求の範囲第1項乃至第12項に記載の化合物又はその薬理上 許容し得る塩。

14. 下記群から選択される、請求の範囲第1項に記載の化合物、その薬理上許容し得る塩及びそのプロドラッグ;

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩、

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-ホルムイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩、

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(1-イミノプロピル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩、

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩、

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ]-3-メチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩、

N-[3-(3-R)] - N-[4-[1-R)] - N-[4-R] - N-[4-R] - N-[4-R] - N-[4-R] - N-[4-R] - N-R] - N-R]

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩、

 WO 02/081448 PCT/JP02/03355

イル酢酸 2塩酸塩、

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩、

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(インドリジン-7-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩、<math>N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-ホルムイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩、

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(1-イミノプロピル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2塩酸塩、

N-[3-(3-r)] N-[3-r] N-[3-r]

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ]-3-メチルフェニル] スルファモイル酢酸 2塩酸塩、

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2塩酸塩、

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ]-3-トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸 2塩酸塩、

バモイル-4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2塩酸塩、

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩、

N-[3-(3-7ミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩及び

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(N-エチルホルムイミドイル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩。

- 15. 請求の範囲第1項乃至第14項より選択される一の請求の範囲に記載の化合物 又はその薬理上許容し得る塩の治療又は予防有効量を含有する、医薬組成物。
- 16. 請求の範囲第1項乃至第14項より選択される一の請求の範囲に記載の化合物 又はその薬理上許容し得る塩を含有する、血液凝固性疾患の予防又は治療のための医薬 組成物。
- 17. 請求の範囲第1項乃至第14項より選択される一の請求の範囲に記載の化合物 又はその薬理上許容し得る塩を含有する、脳梗塞の予防又は治療のための医薬組成物。
- 18. 請求の範囲第1項乃至第14項より選択される一の請求の範囲に記載の化合物 又はその薬理上許容し得る塩を含有する、心筋梗塞の予防又は治療のための医薬組成物。
- 19. 請求の範囲第1項乃至第14項より選択される一の請求の範囲に記載の化合物 又はその薬理上許容し得る塩を含有する、末梢循環障害の予防又は治療のための医薬組 成物。

- 20. 血液凝固性疾患の予防又は治療のための医薬を製造するための、請求の範囲第 1項乃至第14項より選択される一の請求の範囲に記載の化合物又はその薬理上許容 し得る塩の使用。
- 21. 脳梗塞の予防又は治療のための医薬を製造するための、請求の範囲第1項乃至 第14項より選択される一の請求の範囲に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩 の使用。
- 22. 心筋梗塞の予防又は治療のための医薬を製造するための、請求の範囲第1項乃 至第14項より選択される一の請求の範囲に記載の化合物又はその薬理上許容し得る 塩の使用。
- 23. 末梢循環障害の予防又は治療のための医薬を製造するための、請求の範囲第1項乃至第14項より選択される一の請求の範囲に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩の使用。
- 24. 請求の範囲第1項乃至第14項より選択される一の請求の範囲に記載の化合物 、又はその薬理上許容し得る塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する、血液凝固性疾患 の予防方法又は治療方法。
  - 25. 請求の範囲第1項乃至第14項より選択される一の請求の範囲に記載の化合物 又はその薬理上許容し得る塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する、脳梗塞の予防方 法又は治療方法。
  - 26. 請求の範囲第1項乃至第14項より選択される一の請求の範囲に記載の化合物 又はその薬理上許容し得る塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する、心筋梗塞の予防 方法又は治療方法。

27. 請求の範囲第1項乃至第14項より選択される一の請求の範囲に記載の化合物 又はその薬理上許容し得る塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する、末梢循環障害の 予防方法又は治療方法。